

TESIS DOCTORAL

**Análisis morfológico mediante Tomografía Computarizada (TC)
multidetector de los nódulos pulmonares con SUV máximo igual o
menor a 2,5 en PET-TC para la creación de un modelo predictivo de
riesgo de malignidad**

Doctorando

M^a Luisa Domingo Montañana
Programa de Medicina 3139 - RD99/2011
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Valencia. Año 2017

Director: Dr. D. Luís Martí-Bonmatí

Codirector: Dr. D. José Muñoz Langa

Tutor: Dr. D. Luís Aparicio Bellver



D. Luís Martí- Bonmatí PTU del Dpto. de Medicina de la Universitat de València y Jefe del Departamento de Imagen del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

D. José Muñoz Langa Médico Adjunto del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

D. Luís Aparicio Bellver PTU del Dpto. de Anatomía y Embriología de la Facultat de Medicina de la Universitat de València

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada

“Análisis morfológico mediante Tomografía Computarizada (TC) multidetector de los nódulos pulmonares con SUV máximo igual o menor a 2,5 en PET-TC para la creación de un modelo predictivo de riesgo de malignidad”

Corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. M^a Luisa Domingo Montañana para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 20 de Octubre de 2017.

Fdo. D. Luís Martí- Bonmatí Fdo. D. José Muñoz Langa Fdo. D. Luís Aparicio Bellver

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han contribuido, directa o indirectamente, en este proyecto de tesis doctoral y a todos, deseo agradecerles sinceramente sus aportaciones.

Al Dr. Luís Martí- Bonmatí, mi director y compañero, que sin sus correcciones, aportaciones y visión, no hubiera sido posible llevar a término este proyecto.

Al Dr. José Muñoz que dedicó su tiempo en las cuestiones estadísticas.

A mi hijo, Alejandro, espero transmitirle que la edad no importa para emprender cualquier proyecto, lo importante es superar los retos.

A Chimo, mi pareja, que siempre me alentó.

GLOSARIO DE SIMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADC: Adenocarcinoma

AIC: Criterio de Akaike

AP: Antecedentes personales

AF: Antecedentes familiares

AFC: Antecedentes familiares de cáncer

APC: Antecedentes personales de cáncer

AUC: Área bajo la Curva

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

CRD: Cuaderno de recogida de datos

DWI: Imagen potenciada en Difusión en RM

FDG: Fluorodesoxiglucosa

NP: Nódulo pulmonar

NLST: National Lung screening Trial

P CA: probabilidad de Cáncer Pulmonar

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PET-TC: Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computarizada

ORL: Otorrinolaringología

RX: Radiografía

RM: Resonancia Magnética

STPP: Segundo Tumor Primario Pulmonar

SUV: *“standardized uptake value”*

TC: Tomografía Computarizada

TCMDT: Tomografía Computarizada Multidetector

TVD: Tiempo de Duplicación del Volumen

UH: Unidades Hounsfield

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia del NP y sexo

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la población del estudio

Tabla 3. Características morfológicas de los NP del estudio

Tabla 4. Relación del $SUV_{m\acute{a}x}$ en los NP benignos, malignos y metastásicos

Tabla 5. Análisis Univariante

Tabla 6. Resultados de los modelos ajustados

Tabla 7. Resumen del modelo

Tabla 8. Concordancia intra e interobservador del tamaño y características del
NP

Tabla 9. Concordancia interobservador de las características morfológicas del
NP

Tabla 10. Comparación entre diferentes modelos y el modelo propuesto

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia en cifras del cáncer en España. SEOM 2015

Figura 2. Mortalidad por tumores. SEOM 2014

Figura 3. Osteoma costal simulando un NP en la radiografía simple

Figura 4. Patrones de calcificación de benignidad de los NP

Figura 5. Contornos del NP

Figura 6. Estudio de PET-TC de NP con baja actividad metabólica

Figura 7. Biopsia percutánea transtorácica guiada por TC

Figura 8. Efecto visual de la duplicación del volumen en NP de distintos tamaños

Figura 9. Características morfológicas del NP evaluadas en el estudio

Figura 10. *Heatmap* con los valores de las variables seleccionadas por LASSO separados según grupo (maligno=1 / benigno=0)

Figura 11. Representación gráfica de las variables del modelo

Figura 12. Curvas ROC

Figura 13. Gráfica de calibración del modelo

Figura 14. Diagrama de dispersión del Tamaño y SUV

Figura 15. Nomograma para la aplicación del modelo

Figura 16. Imágenes de NP con distintas formas de pseudocavitación

Figura 17. Ecuación para el cálculo del tiempo de duplicación del volumen

INDICE

INDICE DE TABLAS	9
INDICE DE FIGURAS	10
INDICE	11
INTRODUCCIÓN	15
Estado del Arte	15
1. Definición y significado del nódulo pulmonar	15
2. Valoración morfológica del NP mediante TC	19
2.2. Atenuación	20
2.3. Contornos	22
3. Valoración del NPS mediante imagen funcional	25
3.1. PET y PET-TC	25
3.2. TC dinámico con contraste	31
3.3. RM dinámica y Difusión	32
4. Valoración Anatomopatológica del NP	32
4.1. La broncoscopia	32
4.2. La biopsia transtorácica	33
5. Manejo del NP solitario indeterminado	34
6. Crecimiento del NP y tiempo de duplicación	40
7. Valoración del NP mediante Modelos de Decisión	45
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	47
HIPOTESIS	53
OBJETIVOS	55

Objetivo Principal	55
MATERIAL Y METODO	57
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	57
2. SUJETOS A ESTUDIO	58
2.1. Criterios de inclusión	58
2.2. Criterios de exclusión	59
3. DATOS CLINICOS	59
4. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN	60
4.1. Estudio TCMDT	60
4.2. Estudio PET-TC	61
4.3. Interpretación de las imágenes de TCMDT	62
5. VARIABLES A ESTUDIO	67
5.1. Definición de las variables para el objetivo primario del estudio	67
Variables Dependientes, de respuesta o resultado	67
Variables Independientes o explicativas	67
5.2. Definición de las variables para los objetivos secundarios del estudio	68
Variables Socio-demográficas	68
Variables relacionadas con el PET-TC	69
Variables relacionadas con el diagnóstico histológico del NP	70
Variables relacionadas con el Seguimiento	70
6. TAMAÑO DE LA MUESTRA	70
7. AMBITO DE APLICACIÓN.	71
8. SISTEMA DE REGISTRO	72

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	72
9.1. Procesamiento de datos	73
9.2. Análisis descriptivo e inferencial. Pruebas estadísticas.	73
9.3. Construcción del Modelo Predictivo	74
10. ASPECTOS ÉTICOS:	77
10.1. Consideraciones Generales	77
10.2. Información para el paciente y consentimiento informado	78
10.3. Protección de datos y acceso a datos	78
10.4 Comité ético	79
RESULTADOS	81
1. Datos demográficos y clínicos	81
2. Diagnostico Anatomopatológico del NP	85
3. Relación de la actividad metabólica en PET/TC del NP	86
4. Análisis Univariante	87
5. Modelo Predictivo	89
6. Discriminación del Modelo	93
7. Calibración del modelo	95
8. Prevalencia de malignidad:	96
9. Relación entre SUV max y tamaño del NP:	96
10. Influencia del tabaquismo y la historia familiar de cáncer en el riesgo de malignidad	97
11. Acuerdo inter e intraobservador para las medidas de tamaño y de las características morfológicas del NP	97
12. Utilidad clínica	99

DISCUSIÓN	101
1. Descriptivo general y prevalencia	101
2. Modelo predictivo	104
3. Acuerdo intra- e inter-observador en la medida del tamaño del NP entre los dos lectores y de las características morfológicas.	110
CONCLUSIONES	115
BIBLIOGRAFIA	117

INTRODUCCIÓN

ESTADO DEL ARTE

1. Definición y significado del nódulo pulmonar

El nódulo pulmonar (NP) se define como una lesión sólida de morfología redondeada con un diámetro inferior a 3 cm (1). La mayor parte de las veces se detecta de forma incidental en la radiografía simple o en la tomografía computarizada (TC) de tórax, efectuada por distintos motivos generalmente no relacionados con el nódulo. Es decir, es con mucha frecuencia un hallazgo incidental. Los nódulos inferiores a 1 cm no suelen detectarse en las radiografías debido a su pequeño tamaño, siendo un hallazgo casual en los estudios de TC. Se estima que en las radiografías de tórax aparece un NP entre un 0,09 a un 0,2% de casos, siendo este porcentaje mayor con la TC, donde se ha llegado a estimar una frecuencia de hasta el 51% de sujetos con riesgo a desarrollar cáncer, constituyendo pues un problema diagnóstico. El ensayo de diagnóstico precoz de cáncer de pulmón del *National Lung Screening Trial* (NLST) empleando TC de baja dosis, con una participación de hasta un total de 53.439 personas con una edad entre 55 - 75 años, fumadores al menos de 30 paquetes año, detectó un NP en el 26% de los participantes, siendo estos benignos en el 96% (2, 3, 4).

El significado del NP detectado es variable y depende del contexto clínico, factores de riesgo, endemias geográficas como la histoplasmosis y la tuberculosis, que en España juegan un papel importante. En un paciente con un tumor conocido, un NP sería sospechoso de metástasis. Sin embargo, en un

paciente sin historia de riesgo podría con mayor frecuencia ser benigno. Así pues, es crucial investigar los antecedentes del paciente, tales como el hábito tabáquico y la historia de enfermedad maligna previa. La mayoría de los NP encontrados en pacientes con historia previa de malignidad son malignos. El NP maligno es más frecuente que se trate de un cáncer de pulmón primario que de una metástasis de un tumor extratorácico, excepto en el caso de pacientes con diagnóstico previo de sarcoma, melanoma y tumor testicular (5). En la fibrosis pulmonar, la asbestosis y la esclerosis sistémica está aumentada la incidencia de cáncer de pulmón. Se estima en el caso de la fibrosis pulmonar que el cáncer aparece entre el 9-38%, con una predilección por la localización periférica y en los lóbulos inferiores (6).

La importancia del NP detectado radica en que un porcentaje significativo de casos representa a un carcinoma de pulmón en estadio temprano, sobre todo en pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer. El 20-30% de los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón se manifiesta inicialmente como un NP solitario. Por otro lado, se estima que entre el 30-40% de los nódulos detectados son malignos (7).

El cáncer de pulmón es uno de los de mayor incidencia (16,8%) y uno de los de mayor mortalidad (23,6%) en el mundo, con una alta incidencia en países industrializados como Norte América y Europa (8, 9). En España, el cáncer más frecuente en ambos sexos es el de colon y recto (15%) seguido del de próstata (12,9%) y el de pulmón (12,4%) (Figura 1). Sin embargo, es el cáncer de pulmón el de mayor mortalidad (20,6%) según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM 2017) (Figura 2).

Figura 1. Representación gráfica de la incidencia en cifras del cáncer en España 2015 según SEOM con independencia del sexo.

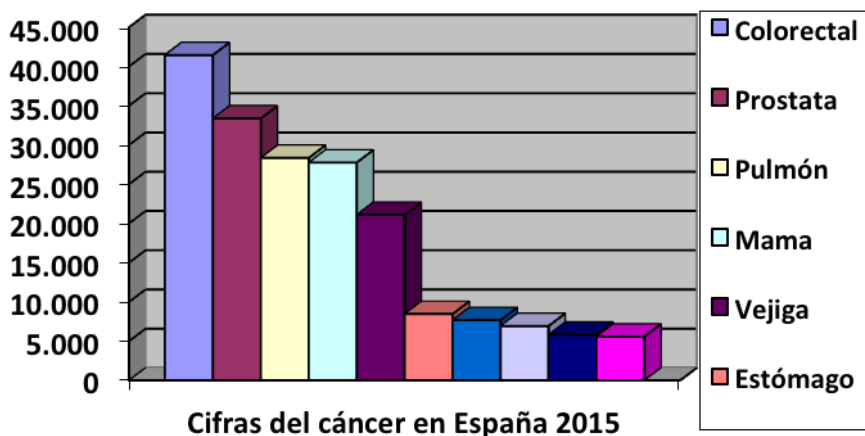
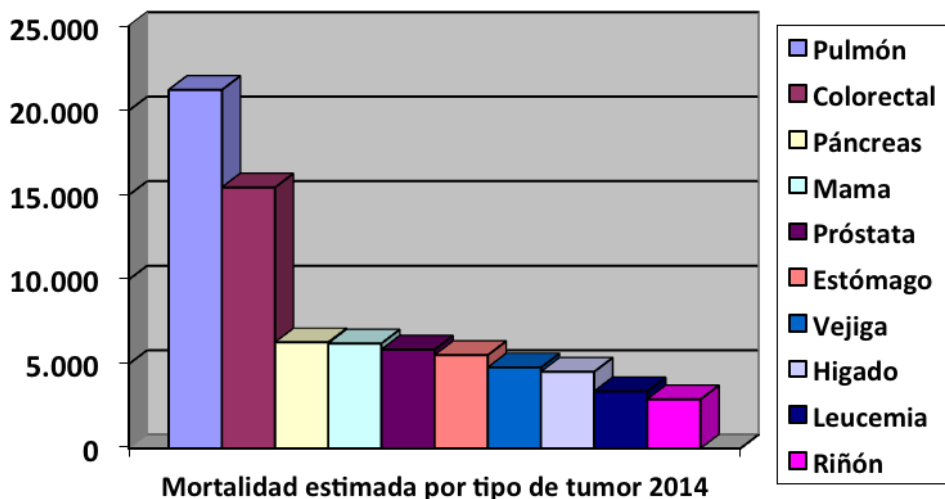


Figura 2. Mortalidad en cifras por tumores según la SEOM 2014



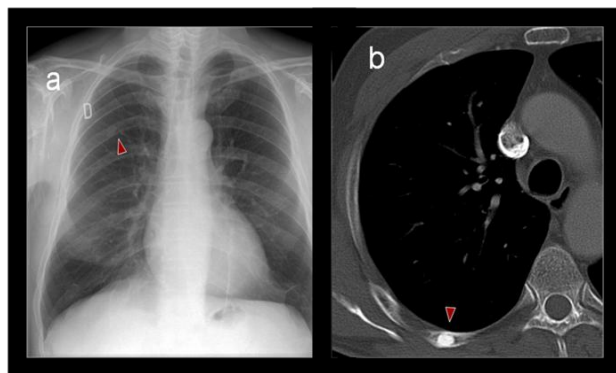
El objetivo en la evaluación de los NP está encaminado al discernimiento entre los nódulos benignos y los malignos por métodos inicialmente incruentos. Aunque el patrón de referencia es el diagnóstico histológico de la muestra obtenida mediante cirugía o biopsia, las pruebas de imagen, y muy en especial la TC y la Tomografía por Emisión de Positrones / Tomografía Computarizada (PET/TC), tienen un papel muy importante en la clasificación del NP una vez descubierto.

La TC es la herramienta fundamental en el estudio inicial del NP. Esta técnica no solo detecta y confirma la sospecha de la radiografía, sino que además, estima el tamaño, permite analizar las características morfológicas, su borde, la atenuación y otros signos radiológicos. Estos datos facilitan en numerosas ocasiones un diagnóstico específico y otras veces permiten determinar la probabilidad de benignidad o malignidad. Además, las reconstrucciones milimétricas isotrópicas en los tres planos del espacio obtenidas con los actuales equipos TCMDT (Tomografía Computarizada Multidetector) permiten un análisis morfológico exquisito con una gran resolución espacial libre de artefacto de movimiento, debido a la rápida adquisición del estudio. Además, en la actualidad nos permite, con programas adicionales de procesamiento, estimar el volumen del NP de forma automática. Por otro lado, esta técnica se emplea no solo en el seguimiento del NPS, permitiendo determinar la tasa de crecimiento o la estabilidad de la lesión, sino también en los recientes estudios de cribado del cáncer de pulmón.

2. Valoración morfológica del NP mediante TC

La evaluación inicial del NP es radiológica y se realiza mediante TC. La TC debe adquirirse con una colimación fina de los cortes contiguos en orden a garantizar la máxima resolución espacial y, por tanto, la morfología. En la última guía para el manejo del NP de la Sociedad Torácica Británica se deja bien claro que el grosor máximo de corte no debe ser superior a 1,25 mm y que se debe utilizar la dosis de radiación más baja para el seguimiento del NP (10). El primer paso en su interpretación radiológica es asegurarnos que se trata de un verdadero nódulo pulmonar, ya que hasta un 20% de lo que parece un NP verdadero en las radiografías de tórax (RX) son lesiones que simulan una lesión parenquimatosa pero no lo son en realidad, tales como osteomas costales, lesiones dérmicas o fracturas costales (7) (Figura 3). El segundo paso es confirmar que el NP es solitario o bien múltiple, así como valorar su tamaño, las características morfológicas y de atenuación.

Figura 3. NP en LSD en la radiografía correspondiente a un osteoma costal como se demuestra en la TC.



2.1. Tamaño

El tamaño es un factor muy importante, ya que se estima que el 42% de los NP mayores de 2 cm son malignos (7). En un estudio reciente en el que se analiza el papel del tamaño del NP como factor de riesgo de malignidad, el 47% de los NP menores de 10 mm fueron malignos mientras que el porcentaje sube hasta el 70% en los mayores de 10 mm. El tamaño es pues uno de los factores más significativos en la estimación del riesgo de malignidad (11).

El NP debe medirse siempre con una ventana (brillo/contraste) optimizada para el parénquima pulmonar. Respecto a cómo debe medirse el tamaño de estos nódulos, hay evidencia científica de que la segmentación volumétrica automática o semiautomática mediante computación es más precisa que la medición manual. Se aconseja utilizar siempre el mismo software para la valoración inicial y para los controles sucesivos (12) en orden a evitar la variación entre los diferentes programas. Aunque hasta hace poco tiempo permanecía en las guías como criterio el diámetro máximo del NP medido manualmente en el plano axial, en las últimas guías para el manejo del NP de la Sociedad Torácica Británica del 2015 ya se recomienda las medidas volumétricas de los NP en los estudios iniciales y para el cálculo del tiempo de duplicación del volumen (TDV). Sin embargo, se debe considerar el diámetro máximo de la lesión en plano axial cuando no fuera posible la determinación del volumen mediante la segmentación volumétrica automática supervisada por el radiólogo (10).

2.2. Atenuación

Todos los NP se deben analizar en las dos ventanas de visualización, de parénquima y de mediastino. La ventana de mediastino permite ver algunos

componentes sólidos de atenuación específica como la grasa. La presencia de grasa macroscópica (atenuación entre -40 y -120 unidades Hounsfield (UH) es característica y casi patognomónica del hamartoma pulmonar (Figura 5 b), aunque hay otras lesiones pulmonares con grasa de presentación más excepcional como el lipoma, la neumonía lipoidea y la metástasis de liposarcoma (3).

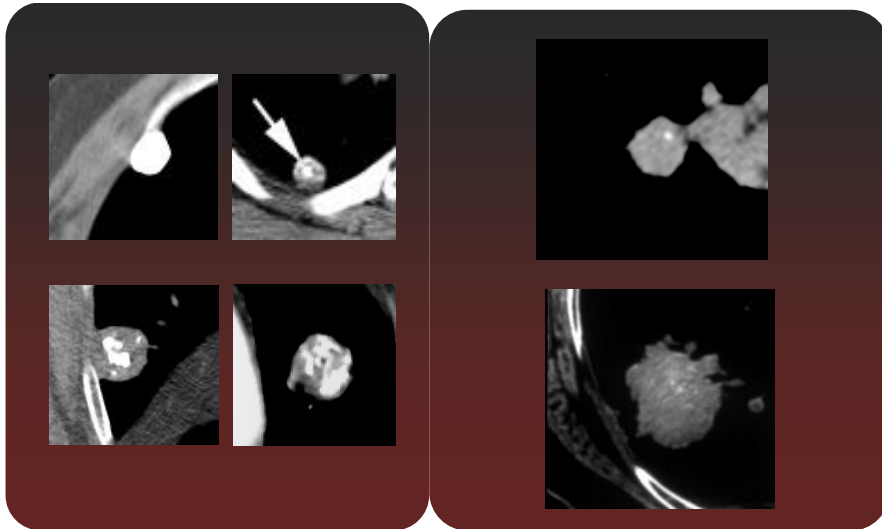
Desde el punto de vista radiológico podemos afirmar que un nódulo es benigno cuando presenta calcificación completa y homogénea, calcificación central, calcificación en “palomitas de maíz” y/o grasa macroscópica intratumoral, siendo en este último caso además sugestivo de un hamartoma pulmonar. Sin embargo, la prevalencia de calcificación en el hamartoma es variable y oscila entre un 5% a 50% (13).

La presencia de calcificación en los estudios de TC se puede inferir cuando los valores de atenuación de un NP son superiores a 200 UH, medidas mediante una región de interés que abarque al menos el 60% del NP (3,7).

Detectar que están homogéneamente calcificados es más difícil en las radiografías ya que están hechas con altos kilovoltajes, siendo el estudio con TC más sensible a la detección de calcio. La calcificación homogénea y completa del NP corresponde frecuentemente a granulomas, siendo criterio absoluto de benignidad. Otros patrones de calcificación asociados a la benignidad son la calcificación central, lineal en capas y en palomitas de maíz, no necesitando para su confirmación de más pruebas diagnósticas. Se estima que entre el 38% al 63% de los NP benignos están calcificados (3,7). Por el contrario, las calcificaciones excéntricas, moteadas o amorfas dentro de un NP no son de benignidad. Las calcificaciones distróficas pueden encontrarse hasta

en un 10% de tumores malignos primarios pulmonares (Figura 4) (14).

Figura 4. Patrones de calcificación de benignidad. Imagen de la izquierda: calcificación homogénea, central y en palomitas de maíz (hamartoma). Imagen de la derecha: NP con calcificaciones distróficas que no permiten determinar benignidad

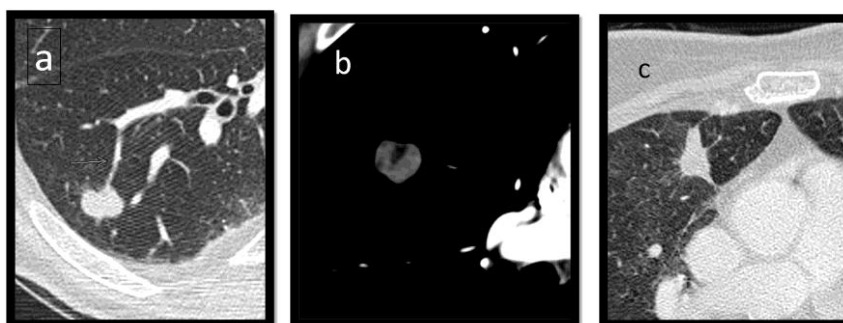


2.3. Contornos

Los contornos lobulados implican crecimiento desigual asociado a malignidad, aunque se pueden observar hasta en el 25% de los NP benignos. La espiculación y la irregularidad de los bordes, la distorsión de los vasos adyacentes y la presencia de una corona radiada (estrías finas de 4 a 5 milímetros que se extienden hacia fuera del contorno del NP) son características de malignidad (7). Ha quedado ampliamente demostrado que los márgenes del nódulo pulmonar influyen notablemente en la probabilidad de malignidad. La espiculación y los márgenes imprecisos son característicos

de un proceso infiltrativo tumoral. Sin embargo, hay que aclarar que la precisión y reproducibilidad de los radiólogos al clasificar el contorno de los NP es bastante variable y los descriptores utilizados, aunque se reconocen al estar recogidos en el glosario de términos de la Sociedad Fleischner, están sujetos a percepción subjetiva y a la experiencia del lector (1,15) (Figura 5).

Figura 5. a) Nódulo lobulado con signo del vaso correspondiente a un carcinoma escamoso. b) Nódulo lobulado con grasa macroscópica correspondiente a un hamartoma. c) NP con espículas y colas pleurales correspondiente a un adenocarcinoma



2.4. Pseudocavitación

Se define como una área redonda u oval de baja atenuación en el interior del nódulo que representa bien parénquima respetado, bronquios normales o/y dilatados o pequeña zona de enfisema (1,7) (Figura 9 y 16).

2.5. Broncograma aéreo

Se considera la presencia de pequeños bronquios con aire en su

interior dentro del nódulo. La presencia de broncograma aéreo o lucencias quísticas (pseudocavitación) dentro de un NP sugieren adenocarcinoma (ADC) pulmonar (1, 3, 7 ,16).

2.6. Cavitación

La cavitación puede ocurrir en lesiones primarias como metastásicas y también en benignas. La pared menor de 4 mm de grosor es de benignidad, pero mayor sugiere malignidad. Un NP con una cavidad de un grosor entre 5 a 10 mm fueron malignos en el 50% y particularmente cuando el margen interno es irregular o nodular y cuando es mayor a 16 mm (3,7).

2.7. Signo del vaso

Se considera como la evidencia morfológica de un vaso que llega hasta el nódulo. La presencia de este signo hace un 70% más probable que un NP sea maligno (1,17) (Figura 5a).

2.8. Cola o retracción pleural

Líneas finas que conectan el NP a la superficie pleural; su presencia hace dos veces más probable que sea maligno (1, 4) (Figura 5 c)

2.9. Signo del bronquio

Evidencia morfológica de bronquio llegando hasta la lesión contactando o incluso en el interior del nódulo (1,4).

2.10. Localización

Hay una preponderante evidencia de que algunos nódulos pueden ser clasificados como benignos con suficiente confianza en base a la localización y morfología. Así en este grupo estarían los nódulos cisurales típicos y los

nódulos bien definidos con una fina línea conectando a la superficie pleural, correspondiente en ambos casos a adenopatías intrapulmonares; no requiriendo ningún seguimiento radiológico a excepción de si estos se presentan en pacientes con neoplasia maligna extratorácica (10,18). Por otro lado, los NP malignos son más frecuentes en lóbulos superiores, especialmente en LSD (3).

Aunque los hallazgos morfológicos en ocasiones permiten establecer un diagnóstico y en otras ayudan a estimar la probabilidad de malignidad, no siempre son concluyentes (16). Por tanto, cuando en el examen inicial no se puede clasificar al NPS, se considera indeterminado; requiriendo más investigación con distintos procedimientos.

3. Valoración del NPS mediante imagen funcional

3.1. PET y PET-TC

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es la técnica funcional más ampliamente estudiada en estas lesiones. Se basa en que los nódulos malignos tienen una mayor probabilidad de mostrar actividad metabólica aumentada tras la administración intravenosa de ^{18}F -FDG. Esta molécula es análoga a la glucosa (Fluorodesoxiglucosa) y se administra marcada con un radioisótopo emisor de positrones (^{18}F) como marcador metabólico que ingresa en las células tumorales o sanas, a través de diferentes receptores de membrana. Sigue la misma vía metabólica de la glucosa, siendo fosforilada por la hexoquinasa, en presencia de la glucosa 6-fosfatasa, convirtiéndola en ^{18}F -FDG-6 fosfato. A partir de este punto no continúa esta vía y es acumulada intracelularmente, con una mayor concentración por atrapamiento en las

células tumorales. Esta diferencia de concentración, dado el mayor consumo de glucosa y la menor cantidad de glucosa 6-fosfatasa, es la base del diagnóstico.

Su utilidad en la caracterización del NP está avalada por numerosas publicaciones, con una sensibilidad variable según series con un rango del 72% al 94 % y especificidad del 83% al 77,8% (16). La actividad se mide visual o semicuantitativamente por el “*standardized uptake value*” (SUV). La mayoría de los estudios acerca de esta técnica han establecido como punto de corte del SUV máximo 2,5 para diferenciar los nódulos benignos de los malignos. Este valor está aceptado en la práctica clínica (16) a pesar de saber que hay nódulos malignos con un SUV por debajo de este punto de corte (19). La 18F- FDG-PET es más precisa que la TC en la diferenciación de NP malignos vs. benignos en las lesiones mayores de 8 mm de diámetro (20,21). En la actualidad, el PET aislado sin TC no se aconseja frente a la alternativa del 18F-FDG PET/TC (10).

El ¹⁸ FDG PET/TC integrado constituye la técnica de elección. Dispone de la información pertinente adicional y sinérgica de ambas técnicas, manteniendo la sensibilidad del TC y la especificidad del PET para así mejorar la precisión diagnóstica de ambas técnicas por separado (22).

La valoración de los resultados de captación se realiza usualmente de forma visual, de forma comparativa con la captación del mediastino o mediante “semicuantificación” de la concentración del radiofármaco en unidades estandarizadas de valor (SUV, por sus siglas en inglés (*standard uptake value*)). Se obtiene mediante una fórmula matemática en la que influye el peso del paciente, la dosis de FDG administrada, el tiempo transcurrido entre la inyección y la adquisición de las imágenes, y la actividad en el tejido de

interés medida mediante una ROI. Los valores de captación estándar de ^{18}F FDG pueden cuantificarse también por el máximo valor de captación estándar ($\text{SUV}_{\text{máx}}$) en un nódulo. Sin embargo, hay estudios que abalan una escasa diferencia con la valoración visual de la captación (22). Las lesiones malignas tienen generalmente aumentada la actividad metabólica de la glucosa, acumulando el ^{18}F FDG marcado, mientras que las lesiones con baja o muy baja actividad metabólica sin atrapamiento de ^{18}F FDG suelen considerarse benignas.

Los estudios iniciales evidenciaban que, estableciendo un punto de corte en el $\text{SUV}_{\text{máx}}$ de 2,5, la sensibilidad y especificidad se sitúan alrededor del 90% para los nódulos mayores de un 1 cm (23).

Un NP sospechoso mayor de 1 cm con un valor de $\text{SUV}_{\text{máx}}$ mayor de 2,5 se considera maligno. No obstante, en la práctica clínica se asume con relativa facilidad que un NP con $\text{SUV}_{\text{máx}}$ por debajo de 2,5 no son malignos, independientemente de las características morfológicas y, a veces, del riesgo individual del paciente. De esta forma, el NP con poca actividad genera una actitud confiada por parte del clínico.

Conocer las limitaciones de esta técnica PET es importante en orden a hacer una valoración adecuada de los resultados; siendo estas las siguientes:

- la baja resolución espacial para detectar NP menores de 1 centímetro y lesiones con baja actividad metabólica. Sobre todo en los lóbulos inferiores por el artefacto borrosidad asociado al movimiento respiratorio (24,25).
- la variación en el umbral de SUV_{max} entre diferentes instituciones. Un umbral de $\text{SUV}_{\text{max}} \leq 2,5$ no debe ser aceptado como un umbral mágico, ya que es una medida

semicuantitativa de la acumulación intracelular de glucosa que está influida por un gran número de parámetros que son difíciles de controlar. Estos factores incluyen características físicas, biológicas y de equipo: efectos de volumen parcial, corrección de atenuación, ruido de la imagen, método de reconstrucción de la imagen, tiempo de distribución del radiotrazador, tiempo entre la inyección y la adquisición de la imagen, tamaño corporal del paciente, cantidad de grasa y grasa parda, nivel de glucemia y posible extravasación del trazador. Para corregir estos problemas, la Asociación Europea de Medicina Nuclear ha publicado unas guías con la finalidad de estandarizar tanto la adquisición como la interpretación de los estudios de PET/TC (26,27).

- la existencia de falsos negativos. Así, se ha descrito que determinados tipos tumorales como el carcinoide, el carcinoma bronquioloalveolar mucinoso y no mucinoso (BAC), el adenocarcinoma con componente de BAC y el carcinoma mucoepidermoide presentan un bajo consumo de glucosa (28) (Figura 6).
- los falsos positivos. Existen procesos infecciosos e inflamatorios que también presentan un aumento del consumo de la glucosa (28).

La decisión de realizar un estudio de PET/TC está siempre en función de la probabilidad de malignidad, tamaño y atenuación del NP. No obstante, y aunque en algunos estudios se demuestra que la posibilidad de malignidad

para pacientes con una alta probabilidad de malignidad clínico-radiológica del NP y con un resultado negativo en la PET se reduce al 14% (2), esta técnica está especialmente indicada en los NP con probabilidad intermedia de malignidad en los que un resultado negativo reduce de forma significativa la probabilidad de malignidad (29). El porcentaje de malignidad de los NP con un débil metabolismo ($SUV < 2,5$) ha sido reportado en diferentes porcentajes desde el 24% al 62% (19,30).

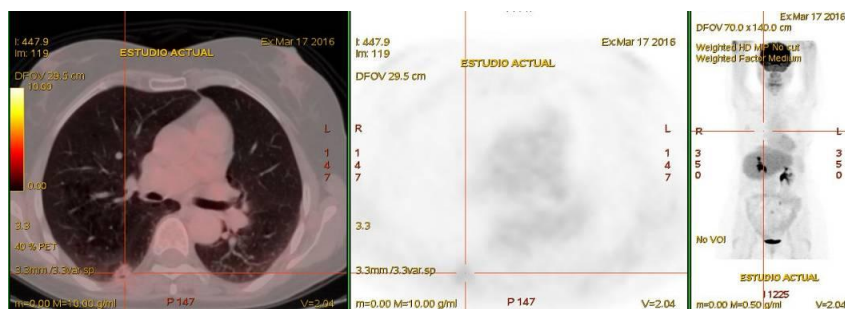
El PET/TC tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 85%, aunque es variable según las series (31, 32). Sin embargo, como se ha comentado, debido a las características de la adquisición, esta técnica es poco precisa en la detección de pequeños nódulos ($< 1\text{cm}$), nódulos con baja actividad metabólica, así como en la determinación de las características morfológicas del NP, si no se realiza un estudio de alta resolución con colimación de al menos 1,25 mm. Hay al menos varias razones para ello:

- el desplazamiento de las lesiones y los artefactos originados por el movimiento respiratorio continuo, sobre todo en los lóbulos inferiores.
- el grosor de corte de la TC.
- el movimiento respiratorio continuo, por el tiempo de adquisición que no permite mantener la apnea, genera un problema en la cuantificación de la actividad metabólica.

Se han ideado varias estrategias para reducir los errores por el movimiento respiratorio. Entre ellas tenemos obtener las imágenes del CT al final de la espiración para así aproximar el volumen pulmonar al del estudio de PET. Sin embargo, los detalles anatómicos quedan notablemente

comprometidos de esta forma. Toda esta problemática se ha tratado de mejorar con equipos que disponen de sincronización respiratoria, conocida como técnica 4D-PET/TC (24). Desafortunadamente, no siempre están disponibles. Por estos motivos, algunos autores recomiendan tener siempre un estudio previo con colimación fina de TCMDT, obtenido en una apnea breve (33). Con todo, es la única técnica de imagen funcional recomendada en el manejo del NP en función de la probabilidad de malignidad por el atrapamiento metabólico y del tamaño del nódulo. Se recomienda incluir un informe adicional del método de análisis y la utilización de una escala ordinal para definir la captación de 18 F-FDG como ausente, ligera, moderada y severa, en relación con la captación del mediastino. Las escalas ordinales establecen que existe una gradación entre uno y otro valor de la escala, de tal modo que cualquiera de ellos es mayor que el precedente y menor que el que le sigue a continuación. Sin embargo, la distancia entre un valor y otro no queda definida, sino que es indeterminada. La ventaja de las escalas ordinales es su mayor facilidad de inclusión en los modelos predictivos de riesgo de malignidad (10)

Figura 6. Estudio de 18 F-FDG PET/TC de un NP en segmento 6 derecho, mostrando débil actividad metabólica similar a la del mediastino. El NP presentaba pseudocavitación interna. Los resultados de biopsia y cirugía posterior fueron de adenocarcinoma.



3.2. TC dinámico con contraste

Los estudios con TC dinámico de captación del contraste Los estudios con TC dinámico de captación del contraste también son útiles en la diferenciación de NP malignos de benignos, con una sensibilidad del 95%-100%, especificidad del 58%-93% y una precisión diagnóstica mayor del 77% cuando se emplean unos valores de corte de 15-20 UH. Un realce de contraste superior a 20 UH sugiere malignidad, reflejando la neovascularización tumoral. Un reciente metaanálisis de 10 estudios con TC dinámico reportó una sensibilidad del 93%, especificidad del 76%, valor predictivo positivo (VPP) del 80% y un valor predictivo negativo (VPN) del 95% (3). Esta técnica, aunque útil sobre todo en pacientes con baja probabilidad de malignidad debido a su relativo bajo costo, no suele utilizarse en la práctica clínica diaria. Quizás esta falta de utilización pueda ser debida a que los estudios posteriores al de Swensen (34) evidencian una pobre especificidad para diferenciar los NP inflamatorios de los tumorales (19,23). Otras posibles causas de la poca implantación clínica de la perfusión con TC están relacionadas con la dosis de radiación y con la aparición de otros métodos de estudio, principalmente el PET/TC. Se ha puesto en marcha recientemente un estudio británico prospectivo de cohorte, todavía sin resultados, con el objetivo de establecer la precisión y coste-efectividad del TC dinámico en la caracterización del NP frente al PET/TC (35). La recomendación actual es de no utilizar el TC dinámico si existe la alternativa de emplear el PET/TC (10).

3.3. RM dinámica y Difusión

En los últimos tiempos, ha habido una notable emergencia de estudios dinámicos de NP con Resonancia Magnética (RM), basados en el mismo concepto que los TC dinámicos y, más recientemente, de los estudios potenciados en la difusión tisular. En general, los NP malignos muestran un pico alto de realce del contraste con una pendiente seguida de una fase de lavado. Sin embargo, algunas lesiones benignas pueden mostrar un comportamiento similar. La sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica para el NP maligno oscila del 52% al 100%, del 54% al 100% y del 75% al 95% (3). Los estudios con difusión (DWI, *diffusion weighted imaging*) parecen prometedores sobre todo en el NP de tamaño superior al centímetro de diámetro. En un reciente metaanálisis se pone en evidencia la necesidad de realizar estudios a gran escala y ensayos de alta calidad para evaluar su valor clínico y establecer estándares de medición de la difusión, como el coeficiente de difusión aparente (CDA), con los valores de corte para el diagnóstico (36).

Estas técnicas de imagen funcional con RM, TC dinámico e incluso algunas técnicas cuantitativas de análisis de texturas con TC, aun mostrándose inicialmente prometedoras en la diferenciación de NP benignos de malignos e incluso con capacidad para estratificar el riesgo de neoplasia agresiva frente a la indolente, no se utilizan en la práctica clínica y no están actualmente recomendadas (10).

4. Valoración Anatomopatológica del NP

4.1. La broncoscopia

El valor diagnóstico y necesidad de la broncoscopia flexible

convencional en los pacientes con NP solitario está todavía en debate. Algunos autores como Van't Westeinde et al. no la recomiendan de rutina en los programas de cribado con resultado positivo de NP (37). Otra cuestión es en la práctica clínica con la utilización de los broncoscopios finos guiados mediante fluoroscopia, que pueden llegar hasta bronquios de 3ª y 4ª generación. La sensibilidad de esta técnica para detectar malignidad en los NP es del 20-80%, dependiendo de su tamaño, de la proximidad al árbol bronquial y de la prevalencia de cáncer en la población estudiada. Para un NP de tamaño inferior a 1.5 cm, la sensibilidad es del 10%. Cuando el TC revela el signo del bronquio, la sensibilidad se eleva al 70% y se recomienda de entrada en los NP que presentan este signo radiológico (10,38). Los datos reportados acerca de la cancelación de la cirugía como consecuencia de los hallazgos no sospechados encontrados en la broncoscopia son bajos, entre el 4,4% y 3,5%, en los estudios prospectivos (39,40).

4.2. La biopsia transtorácica

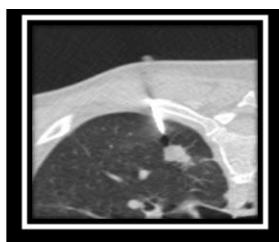
Muchos y heterogéneos son los estudios en cuanto a la precisión diagnóstica de esta técnica. Las discrepancias se relacionan con el tamaño del NP y el uso de aguja fina o gruesa, entre otros factores. La revisión de la literatura realizada por Callister et., dejando al margen la heterogeneidad de los estudios, estima una sensibilidad del 90,7%, una especificidad del 93,9%, un valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del 79,9%. El VPN es de vital importancia en el manejo de los NP solitario con resultado negativo tras biopsia. La probabilidad pos-test de malignidad después de una biopsia negativa depende de la probabilidad pre-test de malignidad. Así, cuando la probabilidad de malignidad es muy alta, hay todavía un 50% de probabilidad

de malignidad; pero si la probabilidad pre test de malignidad es del 50%, esta cae al 10% con un resultado de biopsia negativo (10).

El beneficio de la biopsia es reducir el número de cirugías innecesarias, especialmente en las lesiones con probabilidad intermedia de cáncer (entre 10% y 60%). Muchos autores la consideran el mejor procedimiento diagnóstico inicial, sobre todo en los NP mayores al centímetro, ya que la precisión diagnóstica disminuye significativamente en los nódulos inferiores a este tamaño estimándose alrededor del 52% para NP menores de 10mm (41).

No obstante, es una técnica invasiva y no exenta de riesgos. La complicación más frecuente es el neumotórax, cuya frecuencia varia ampliamente según los estudios, entre el 6,5% y el 69% (10). La hemorragia es menos frecuente y el embolismo aéreo todavía más raro, con un 0,49% (42). Por tanto, se recomienda valorar antes el riesgo de neumotórax, e interpretar la biopsia negativa en el contexto de probabilidad pre-test de malignidad considerando repetir la biopsia cuando la probabilidad sea alta (10,30) (Figura 7).

Figura 7. Biopsia de un NP con Trucut de calibre 18G, percutánea transtorácica, guiada con TC.



5. Manejo del NP solitario indeterminado

El manejo del NP solitario ha sido, y sigue siendo, sujeto de numerosas investigaciones (43,44). Las recomendaciones iniciales para el manejo del NP

las estableció el *American College of Chest Physicians* en el año 2007 y fueron actualizadas en 2013 (16,45). Posteriormente, las sociedades médicas de distintos países involucradas en el estudio de esta patología torácica han editado sus propias guías y recomendaciones para el manejo del NP. Todas ellas tienen puntos comunes, al estar basadas en los mismos estudios que abalan los distintos grados de evidencia científica, que en general es baja. Por esta razón, la Sociedad Torácica Americana insta en un documento del año 2015 a la elaboración de proyectos y líneas de investigación para mejorar el manejo de los pacientes con NP (46).

La prevalencia del NP y la de malignidad en la población del paciente a estudio son fundamentales para un manejo adecuado. Las decisiones clínicas y los modelos matemáticos de cálculo de probabilidad de malignidad deben incorporar datos de prevalencia de malignidad en la población representativa del paciente. Los estudios que disponemos al respecto son de dos tipos: estudios de hallazgo incidental de NP y los de cribado. Los estudios de hallazgo incidental del NP recogen generalmente menos población, con una prevalencia media del 13% (2%-24%) y del 1,5% de cáncer (0%-4%) Los datos obtenidos de estudios de cribado reflejan una prevalencia media del 33% (17%-53%) con una prevalencia media de malignidad del 1,4% (0,5%-2,7%) (10). Estos datos no son los más adecuados, por ser nódulos de tamaño pequeño, con una prevalencia de malignidad menor y con unos tiempos de duplicación de los nódulos malignos generalmente más largos (2).

La prevalencia del NP en la población general se desconoce (47). Pocos son los estudios de prevalencia basados en la práctica clínica y muchos tienen limitaciones que obstaculizan la aplicación de sus resultados a un contexto más amplio. En un estudio reciente de prevalencia del NP en una población

obtenida de la práctica clínica rutinaria en dos hospitales de la Comunidad Valenciana, se obtuvo una prevalencia más baja que en los estudios de *screening* (48). La prevalencia del NP y la prevalencia de malignidad en los pacientes con NP varía ampliamente en las diferentes series de la literatura, desde una prevalencia para el NP de 8% al 51% y de malignidad del 1.1% al 12%. Esta diferencia debe interpretarse desde las diferencias en las características morfológicas de los NP y del riesgo condicional de la población estudiada.

Todos los estudios ponen en evidencia que la prevalencia de malignidad se incrementa con el tamaño: de 0 al 1% para NP menores de 5 mm, del 6 al 28% para NP entre 5 y 10 mm y del 64 al 82% para los NP mayores de 2cm. Del mismo modo, también está relacionada con las características morfológicas del NP, siendo el riesgo de malignidad para un NP con bordes definidos del 20%-30%, pero del 33%-100% si presenta unos bordes espiculados (2).

Un aspecto esencial en el manejo del NP solitario es determinar inicialmente la probabilidad pre-test de malignidad para carcinoma (pCA), tomando en cuenta los antecedentes de cáncer, edad, datos clínicos, hábitos del paciente y características morfológicas del NP en el estudio de TC. La probabilidad pre-test pCA juega un papel importante en orden a determinar los pasos a seguir en la evaluación del NP (29). Así, cuando la pCA es baja se recomienda el seguimiento radiológico, mientras que cuando es intermedia se emplea la PET/TC, la biopsia o ambas. Si la pCA es alta se recomienda directamente incluso la cirugía del nódulo (16).

Determinar la probabilidad pre-test de malignidad de un NP en un

paciente se puede realizar de dos formas: en base a la experiencia y valoración subjetiva del clínico o mediante la utilización de modelos matemáticos predictivos.

En la década de 1970 y 1980, varios autores desarrollaron distintos modelos de análisis Bayesianos y de regresión logística para el cálculo de la probabilidad de malignidad. El modelo (Bayesiano) de Gurney (49) se realizó con una revisión retrospectiva de la literatura, aplicando la *odds ratio* de probabilidad desde el teorema de Bayes a la probabilidad de que un NP sea maligno o benigno. La utilización de este calculador se puede hacer “*on line*” en la página de internet www.chestx-ray.com . Además, este modelo permite incorporar resultados tanto de la actividad metabólica de la ^{18}F FDG-PET/TC como de la perfusión con TC dinámico tras la administración de un contraste yodado intravenoso.

Otro modelo de la “Mayo Clinic” (50) evaluó la probabilidad de malignidad de 419 NP observados en la radiografía de tórax. Aunque es el más validado externamente, tiene varias limitaciones. Fueron excluidos los pacientes con historia de cáncer, incluyendo el de pulmón en los 5 años previos. La historia de malignidad confiere un riesgo de malignidad a la aparición de un nuevo NP solitario, por lo que excluyéndolos se infraestima la probabilidad de malignidad. También, el modelo se desarrolló en una cohorte de pacientes con nódulos pulmonares manejados inicialmente más de 20 años antes, en un solo centro de atención terciaria en el medio oeste de Estados Unidos, lo que limita la generalización del modelo. Además, la prevalencia de malignidad fue relativamente baja (23 %), y en el 12% de los pacientes un diagnóstico final no se determinó.

El modelo “VA model” propuesto por Gould se obtuvo con los datos obtenidos del Departamento de Asuntos de Veteranos en 375 soldados de distintas aéreas geográficas con un NP (51). Este estudio tiene las siguientes limitaciones: a) los NP menores de 7 mm se excluyeron; b) la muestra fueron hombres blancos de edad avanzada y no se incluyó a mujeres ni otras etnias; c) la información sobre la morfología del nódulo en los estudios de TC no se tomó en cuenta y solo se gradó en 5 puntos, entre definitivamente benigno y definitivamente maligno en base a la radiografía de tórax; y d) el modelo no está calibrado para el uso en poblaciones con prevalencias mayores o menores de malignidad del estudio (5).

Hasta la fecha, muchos son los modelos matemáticos predictivos de riesgo de malignidad que están publicados. El de Heder et al. (52) incorpora, como el de Gurney, datos de actividad del PET/TC. Es una validación externa del modelo de la Clínica Mayo con 106 pacientes en los que se incorporaron los datos de resultados del PET. Los pacientes con historia previa de malignidad hasta 5 años antes a la detección del NP fueron incluidos. La Sociedad Torácica Británica recomienda su uso en los NP mayores de 8 mm con un riesgo de malignidad inicial superior al 10% estimado con el modelo de Brock.

El modelo de la Universidad de Brock (53) es el recomendado por la Sociedad Torácica Británica para estimar la probabilidad pre-test de malignidad en los NP detectados de inicio y con tamaño superior a 8 mm. Este modelo se construyó en base a los resultados de los datos analizados en las dos cohortes de pacientes que participaron en el programa de *screening* del *Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer Study* (PanCan) y se validó con los participantes del ensayo de la *British Columbia Cancer Agency*. El modelo de la Universidad de Brock ha demostrado una excelente discriminación y calibración incluso

para nódulos menores de 10 mm en el conjunto de validación (10). Es importante recordar que antes de usar estos modelos deben haber sido validados para otras poblaciones de pacientes diferentes, debido a la distinta prevalencia de malignidad y de granulomatosis entre poblaciones (54). El modelo de Broke y el de Heder se han validado con éxito en Reino Unido, razón por la que son recomendados por la “*British Thoracic Society*”.

Estos calculadores facilitan la probabilidad con una mayor precisión y una menor tasa de error que el análisis hecho por médicos expertos con más de 16 años de experiencia (29). Aunque las actuales guías recomiendan estos modelos predictivos para estimar la probabilidad pre-test de malignidad, en la práctica clínica no suelen utilizarse. A menudo, es el clínico el que decide la probabilidad de malignidad en base a su experiencia y a los factores del paciente que considera oportunos (47).

Otro aspecto importante es el coste-efectividad de las estrategias en el manejo del NP. Diferentes estudios avalan que esta ratio depende de la prevalencia de malignidad. Así, cuando la prevalencia de cáncer es del 65%, la adquisición de muestra mediante broncoscopia con navegación o mediante biopsia transtorácica guiada por TC es la que presenta una mejor ratio de coste-efectividad comparada con la biopsia por video toracoscopia (VATS) o con la PET/TC. Cuando la especificidad del PET/TC es menor al 72%, la broncoscopia con navegación y la biopsia con TC son las de mejor ratio coste-efectividad. El PET/TC no es una prueba coste-efectiva cuando la especificidad es baja, como en regiones con alta prevalencia de enfermedad granulomatosa pulmonar (55).

Varias estrategias pueden utilizarse para evaluar los nódulos

indeterminados, es decir, aquellos en los que no hay características a favor de malignidad o benignidad. Recordemos que las estrategias basadas en el cálculo de pCa para un nódulo dado son las de mayor relación coste-efectividad.

6. Crecimiento del NP y tiempo de duplicación

La ausencia de crecimiento en un periodo superior a 2 años es otro criterio de benignidad (56). El origen de este criterio ya fue puesto en duda por Yankelevitz en 1997 (57). Sin embargo, sigue siendo admitido y poco cuestionado por la comunidad científica a pesar de tener un “Grado 2 C” de evidencia científica (16).

Así, la primera recomendación cuando se descubre en un paciente un NP es revisar estudios previos, si se disponen, ya que nos permite evaluar de forma rápida y sencilla la estabilidad o variación de la lesión en el tiempo; siendo en ocasiones concluyente.

Respecto al crecimiento tumoral en el cáncer de pulmón, hay que considerar que se trata de una enfermedad compleja al estar determinada por distintas neoplasias muy diversas entre sí. Además, su historia natural no está completamente comprendida ni dilucidada. Son muchas y complejas las interacciones que intervienen en la progresión y capacidad de metastatización del tumor, tanto del microambiente tumoral como de la vigilancia del sistema inmune. Se ha aceptado como paradigma el modelo de carcinogénesis exponencial y escalonada de Gompertzian (58,59). De acuerdo con este modelo, inicialmente el tumor crece exponencialmente hasta un volumen crítico a partir del cual comienza la diseminación metastásica del tumor. Este umbral ha sido investigado en el cáncer de pulmón y de mama, de forma que

el tamaño tumoral está fuertemente ligado a la presencia de adenopatías tanto mediastínicas como axilares respectivamente. Por tanto, aceptado el paradigma, solo la resección quirúrgica en estadios tempranos es curativa.

Sin embargo, hay excepciones para la aceptación de este modelo de forma general y para todo el cáncer de pulmón. No hay evidencia de que el tamaño esté siempre correlacionado con la biología del tumor ni que las lesiones pequeñas siempre correspondan a estadios precoces, ya que algunos tumores pequeños presentan inicialmente metástasis a distancia (60). No siempre los cánceres crecen sino son resecados. En ocasiones está demostrado que crecen lentamente, se estabilizan e incluso se encogen (61). Por último, este modelo de carcinogénesis no explica los cánceres de intervalo corto.

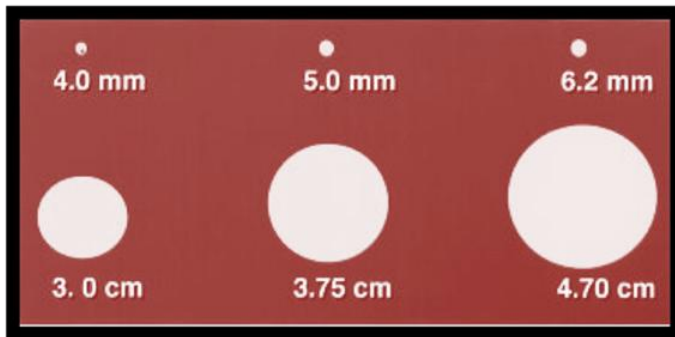
La evidencia en estos momentos sugiere que el paradigma actual puede ser aplicable a un grupo de cánceres, pero no explica todas las biologías del cáncer de pulmón (59,62). Como el tamaño del tumor en el momento de su detección no es consistente siempre con su comportamiento biológico, se ha propuesto como sustituto un criterio de la biología tumoral como el tiempo de duplicación del volumen (TVD, *time volume duplication*).

El cálculo del tiempo de duplicación del volumen (TDV, en español) nos permitiría la diferenciación de los nódulos benignos frente a los malignos. Se estima que los NP malignos tienen un tiempo de duplicación de su volumen entre 30 y 400 días, siendo menor de 100 días en la mayoría de los malignos. Un tiempo superior a 400 días indica procesos de lento crecimiento, a menudo benignos. Un tiempo inferior a 30 días generalmente indica un proceso infeccioso (3,63).

A la hora de estimar el TDV es importante darse cuenta de que, dado

que el volumen de una esfera es igual a $4\pi r^3/3$, un aumento del diámetro de un nódulo de sólo un 26% indica la duplicación de su volumen. Así, un NP de 4 mm de diámetro puede doblar su volumen pero el tamaño apenas se incrementa 5 mm, un cambio sutil para ser apreciado en el TC. Por tanto, las medidas de volumen son más precisas que los diámetros para valorar el crecimiento, especialmente con los nódulos menores de 1 cm (3,17) (Figura 8)

Figura 8. Duplicación de volumen en dos NP de distinto tamaño. La percepción visual hace pensar que el nódulo pequeño no ha duplicado el volumen.



Sin embargo, a pesar de lo anteriormente expresado, la determinación de un punto de corte en la tasa de crecimiento para discernir los NP malignos de benignos no se puede establecer claramente. Los estudios acerca del TDV de los NP malignos muestran un rango amplio y variado, relacionado principalmente con la histología del tumor. Así, los carcinomas de células pequeñas muestran TDV más cortos y los adenocarcinomas más largos (64).

Los últimos estudios de *screening* de cáncer de pulmón con TC de baja dosis han demostrado que hay NP malignos con un tiempo de duplicación superior a 400 días, llegando incluso a más de 1700 días (NPS semisólidos). Estos TDV tan largos, y la observación en los estudios de cribado de que hay una proporción de NP malignos que tienen periodos largos de estabilidad y pueden incluso reducir su volumen, hace que no se pueda establecer un límite superior que garantice que un NP es benigno. No hay evidencia del tiempo de vigilancia adecuado ni del seguimiento de un NP para excluir completamente malignidad (10).

Hay autores que han optado por llamar a los cánceres con TDV muy largo, no sin controversia, como “cánceres indolentes”, con muy baja agresividad o de “sobrediagnóstico”. Varios autores, como Van Kleveran, no creen que los cánceres con TDV mayor de 400 días sean indolentes ni de sobrediagnóstico por definición, ya que esta concepción simplifica la cuestión asumiendo que el crecimiento tumoral tiene una forma constante, dejando de lado factores del microambiente tumoral y del sistema inmunitario del individuo que juegan un papel muy importante en este crecimiento (59,62).

Se han utilizado los datos del “*The National Lung Screening Trial*”(NLST), realizado por el *American College of Radiology Imaging Network*

en el 2002, para estimar un límite superior de los cánceres de “sobrediagnóstico” (65). Este modelo ha sido criticado por no tomar en cuenta el tiempo de observación, ya que sólo el seguimiento a largo plazo podría proporcionar una estimación real del verdadero sobrediagnóstico (66, 67). Los cánceres de sobrediagnóstico constituyen un tema de controversia en la actualidad, no solo por la diferente definición entre distintos autores, sino por la implicación en los resultados de los diferentes estudios de *screening* de cáncer de pulmón (68).

Otra cuestión es los “cánceres indolentes” fuera de los programas de *screening* o detección precoz encontrados en la práctica clínica diaria. Desde el punto de vista clínico, si se detecta un NP sospechoso y se confirma histológicamente siempre debería optarse por su resección quirúrgica, a no ser que haya una fuerte limitación por la comorbilidad del paciente.

Otros autores, sobre la base de estas observaciones, han propuesto que estos tumores son una entidad propia y diferente, no siendo precursores de enfermedad avanzada. Así, los cánceres avanzados no tienen precursores de enfermedad detectable y curable. De ahí, la hipótesis de Bach de un modelo bipartito para el cáncer de pulmón que afirma que algunos cánceres pulmonares crecen rápidamente y son muy agresivos, mientras que otros crecen a un ritmo mucho más lento (62). Algunos adenocarcinomas han mostrado un tiempo de duplicación más largo, que oscila entre 400 a 800 días mientras que el de los carcinomas epidermoides permanece invariable (3,17). Por otro lado, hay que tener en cuenta que en el grupo de adenocarcinomas se encuentran, según la nueva clasificación patológica, los adenocarcinomas *in situ* manifestándose como nódulos en vidrio y los adenocarcinomas mínimamente invasivos, nódulos semisólidos, que tiene un comportamiento

diferente. La valoración del crecimiento de estos nódulos incluye criterios no solo de tamaño sino también de densidad (69, 70). Por tanto, esta regla del tiempo de duplicación presenta varias excepciones.

7. Valoración del NP mediante Modelos de Decisión

Aunque no hay una sola estrategia correcta, los modelos de análisis de decisión sugieren que la más rentable en cuanto a coste-efectividad es la que depende de la probabilidad de carcinoma (pCa) para un nódulo dado. Así, el seguimiento radiológico es la estrategia más rentable cuando la probabilidad de cáncer es baja (menor del 12%), la TC y la PET cuando es intermedia (12-69%), la TC y la biopsia o cirugía cuando es alta (69-90%), y cirugía cuando sea mayor del 90%. No obstante, la estimación del umbral de tratamiento varía ampliamente entre pacientes, no solo por las reservas cardiopulmonares y comorbilidades, sino también por las preferencias individuales del paciente. (71).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El número de pacientes con un NP se está incrementado en los últimos tiempos. Esto es debido a varias razones. Una es la utilización creciente e indiscriminada de las técnicas de imagen, como la radiografía y la TC torácicas, en las que se detecta incidentalmente un NP. Otra es la divulgación por las revistas y sociedades científicas de la recomendación del TC torácico de baja dosis en los paciente con riesgo a desarrollar cáncer de pulmón, a partir de la publicación en la revista *The New England Journal of Medicine* del 2011 de los resultados del “*National Lung Screening Trial*” en el que se afirmaba que la TC de baja dosis reduce la mortalidad por cáncer de pulmón en un 20%. Por último, la propia demanda de esta técnica por parte de los pacientes (72).

El manejo del NP ha estado y sigue estando sujeto a numerosas investigaciones. Sin embargo, las actuales guías y recomendaciones están basadas en una evidencia científica limitada, indirecta e incluso de bajo grado (46).

Es necesario inicialmente estratificar el riesgo de cáncer en cada paciente. Sin embargo, y aunque la mayoría de las guías recomiendan utilizar los modelos matemáticos para determinar la probabilidad de malignidad, estos se utilizan poco en la práctica clínica diaria (73). Estos modelos ayudan a establecer el riesgo de malignidad de un NP en un paciente determinado contribuyendo a un manejo más adecuado.

El 18F-FDG PET/TC es la técnica de imagen con mayor predicamento y crédito para el clínico cuando el NP detectado presenta un tamaño superior a 8mm. Esta actitud está abalada por los estudios iniciales de PET, de PET/TC posteriores y los meta- análisis, que reportaban una sensibilidad del 96% y

especificidad del 78% (74). Sin embargo, en los dos últimos años varios estudios basados en la práctica clínica, en los que se incorporan los datos de los informes de los estudios realizados en diferentes instituciones, demuestran resultados heterogéneos con una precisión diagnóstica moderada y la sobreestimación por esta técnica (75,76). De este modo, los cirujanos tienen cierta reticencia a intervenir quirúrgicamente a los pacientes con un NP de alta probabilidad de malignidad sin un estudio de PET/TC que, al menos, lo confirme y elimine la posibilidad de metástasis locorregionales y a distancia.

El patrón de referencia para el diagnóstico es la anatomía patológica obtenida mediante cirugía, biopsia percutánea o transbronquial. Dado que son técnicas invasivas, el PET/TC se usa a menudo para reducir estas biopsias y la cirugía.

No es raro desestimar inicialmente la cirugía en un paciente de alto riesgo con un NP que presenta características morfológicas de malignidad con SUV menor de 2.5, y que se opte por un seguimiento mediante TC, más aún si es de riesgo bajo o intermedio.

Esto obliga al radiólogo a hacer un seguimiento del crecimiento del NP con todas las limitaciones existentes: a) el diámetro no es el volumen; b) baja concordancia y reproducibilidad de las medidas entre diferentes radiólogos, influyendo la técnica de adquisición y los distintos equipos; y c) efecto visual en la duplicación del tamaño, sobre todo en los NP pequeños (4,77).

La obtención del volumen mediante programas de segmentación, aun siendo más precisos que la medida del diámetro de forma manual en el plano axial, tiene sus limitaciones: a) mala segmentación de los NP yuxtavasculares y subpleurales; b) necesidad de usar siempre el mismo software durante el

seguimiento en orden a soslayar las diferencias entre los mismos; c) necesidad de la misma técnica de adquisición de los estudios y dosis; y d) porcentaje de error hasta de un 23% entre inspiración y espiración. Por último, no siempre se pueden usar programas de segmentación volumétrica en el seguimiento cotidiano en todas las instituciones (12, 78, 79, 80,81).

El tiempo de duplicación del volumen de un NP se ha empleado como sustituto de la biología del tumor. Así, en el estudio de cribado de cáncer de pulmón de los Países Bajos (NELSON *lung cancer screening study*), en el que se toma como criterios el volumen de los NP y el TDV, se ha visto que hay cánceres con TDV superior a 400 días y con curvas de crecimiento no exponencial (82,83). Este estudio demuestra que hay NP malignos con un tiempo de duplicación entre 880 y 1770 días. Estos TDV tan largos, y la observación en los estudios de cribado de que hay una proporción de NP malignos que pueden incluso reducir su volumen, hace que no se pueda establecer un límite superior que garantice que un NP es benigno. No hay pues evidencia de cuál es el tiempo adecuado de vigilancia o seguimiento de un NP para excluir completamente su malignidad (10).

Cuando se utiliza la PET/TC como herramienta en el manejo del NP, hay que conocer sus principales limitaciones. Principalmente, la variación en el umbral de SUVmax entre diferentes instituciones y la creciente evidencia de que un umbral de SUV max \leq a 2,5 no debe aceptarse como un umbral mágico, ya que es una medida semicuantitativa de la captación de glucosa que está influida por un gran número de parámetros que son difíciles de controlar. También hay que tener en cuenta que la especificidad de la técnica baja para el diagnóstico de cáncer de pulmón en aquellas regiones geográficas endémicas para granulomatosis (84). La histología del tumor juega un papel importante

dado que los tumores altamente diferenciados con baja tasa de proliferación muestran una escasa actividad en la FDG-PET/CT.

Se sabe que la probabilidad de malignidad se incrementa con el SUVmax, pero hay probabilidad de que sea maligno incluso con un SUVmax menor de 2.5. La probabilidad de malignidad en estos NP varía, según estudios. Esta pCA oscila del 24% al 62% (19,30). Este último porcentaje no es nada desdeñable a la hora de tomar una decisión en el manejo del NP. Los falsos negativos más frecuentes en estos estudios fueron debidos a adenocarcinomas con componente lepidico y mucinoso (75,76).

Con la finalidad de mejorar la precisión diagnóstica, en estos casos se han ideado técnicas como la FDG-PET dual en los NP con un SUV inicial menor de 2,5. Esta técnica está basada en que un incremento \geq al 10 % en el SUVmax entre las imágenes iniciales y las tardías, obtenidas a las 2-3 horas, constituye un indicio de malignidad. Sin embargo, la prolongación de adquisición de una segunda imagen a los 120-180 minutos no parece mejorar en exceso la precisión de esta técnica (85). Actualmente, hay resultados controvertidos y falta una clara evidencia científica. También hay estudios que correlacionan la histología y tamaño de los NP con el SUVmax obtenido (86).

Por otro lado, hay patrones morfológicos que permiten tener una alta sospecha de carcinoma de pulmón a pesar de una baja actividad metabólica en la PET/TC. Un ejemplo de ello es el adenocarcinoma pulmonar, un tipo histológico cada vez más frecuente, con un aumento de su incidencia a nivel mundial tanto en hombres como en mujeres (fumadores y no fumadores), siendo además la causa de casi el 50% de muertes atribuidas al cáncer de pulmón (87). Por todo ello, se conoce que hay NP malignos que se presentan

con un patrón morfológico altamente sospechoso de malignidad pero con poca actividad metabólica en el PET/TC. En estos casos, no es aconsejable una actitud expectante ya que el único tratamiento curativo del cáncer de pulmón aceptado en la actualidad es la cirugía en estadios precoces. En esta subpoblación de pacientes con un NP que presenta débil metabolismo en la FDG-PET/TC se aconseja correlacionar estrechamente la imagen morfológica de la TC y, al menos, un seguimiento cercano.

Este seguimiento, aun estando protocolizado tiene limitaciones relacionadas con la estimación del tiempo de duplicación (TDV) que permita considerar que es un crecimiento de malignidad. Algunos autores incluso proponen realizarlo con la radiografía simple de tórax, por atribuir un lento crecimiento y una poca agresividad a estas lesiones. Así, aun demorándose el diagnóstico serían susceptibles de poder acceder a una resección quirúrgica curativa. No obstante, no hay estudios amplios con un adecuado seguimiento de este tipo de lesiones. Además, se sabe poco de la historia natural y las bases moleculares del cáncer de pulmón y de las metástasis (88). Por tanto, el diagnóstico de estos NP malignos con un bajo metabolismo en la PET/TC representa en ocasiones un desafío.

Es necesaria una estrategia de manejo de esta subpoblación de pacientes con NP de baja actividad metabólica en la PET/TC, que indique la probabilidad de riesgo de ser un carcinoma para tomar una decisión posterior: biopsia o cirugía frente a seguimiento radiológico.

La consideración de factores clínicos y características morfológicas radiológicas del NP mediante TC con colimación fina podrían permitir desarrollar un modelo predictivo de riesgo de malignidad en esta subpoblación

de sujetos con un NP solitario con baja actividad metabólica en la 18 F-FDG PET/TC.

HIPOTESIS

En la subpoblación de pacientes con un NP solitario con débil actividad metabólica en la FDG-PET/TC, con SUVmax igual o menor de 2,5, las características morfológicas del NP obtenidas mediante TCMDT con colimación fina pueden tener una importancia relevante para predecir su naturaleza benigna o maligna. Esta valoración pronóstica condicionaría la actitud diagnóstica posterior del NP hacia la biopsia y/o cirugía frente a un seguimiento radiológico.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es desarrollar un modelo predictivo de riesgo de malignidad cuando el NP presente un $SUV_{max} \leq 2,5$, usando técnicas de regresión logística multivariante, incorporando las características morfológicas de los NP observadas en las imágenes de TC y las características clínicas del paciente.

Objetivos Secundarios

Los objetivos secundarios de esta Tesis Doctoral son:

- Determinar la prevalencia de malignidad en los NP malignos en la población de sujetos con NP que presente un $SUV_{max} \leq 2,5$ en la práctica clínica habitual.
- Determinar si existe alguna relación entre la baja actividad metabólica (SUV_{max}) y el tamaño del NP.
- Valorar la influencia del tabaquismo y la historia familiar de cáncer en el modelo predictivo de riesgo.
- Conocer el acuerdo inter- e intra-observador, entre dos radiólogos, para las medidas del tamaño del NP y de la clasificación morfológica.

MATERIAL Y METODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se realiza con los pacientes de un único Hospital de nivel 2 con 501 camas de la Comunidad Valenciana. El hospital atiende a un área de población promedio estimada en unos 300.000 habitantes (379.225 habitantes en el 2010 y 262.188 habitantes en la actualidad) con NP solitarios descubiertos en la práctica clínica diaria

El estudio se define como observacional longitudinal y ambispectivo de cohorte única, organizado en dos fases:

Fase retrospectiva: se incluyeron pacientes recogidos desde Enero del 2009 a Diciembre 2013 diagnosticados en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia de un NP solitario mediante TC y con un estudio de PET/TC con un valor de $SUV_{max} \leq 2,5$ y que además cumpliesen los criterios de inclusión del estudio. Los NP debían tener bien un diagnóstico histológico de benignidad o malignidad, mediante cirugía y/o biopsia, o bien un diagnóstico clínico radiológico de benignidad mediante seguimiento con TC, demostrándose la estabilidad de la lesión durante un periodo superior a dos años.

Los datos de estos pacientes se obtuvieron mediante la revisión de los informes clínicos y radiológicos del Orión-Clinic (programa informático de gestión clínico-asistencial de la Comunidad Valencia). En estos casos retrospectivos el seguimiento NP para establecer la benignidad superó los dos años. En la mayoría de los pacientes se encontraron estudios de TC y Radiografías simples posteriores realizadas por diferentes motivos, que

confirman la benignidad de la lesión.

Fase prospectiva: se incluyen de forma consecutiva, desde enero del 2014 hasta enero del 2017, todos los pacientes del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia con un NP solitario con estudio de TCMDT y posteriormente se les realizó un PET/TC como práctica clínica habitual, seleccionando aquellos cuyo SUVmax fuese $\leq 2,5$ y tuvieran seguimiento hasta la obtención de un diagnóstico definitivo, de malignidad o de benignidad, mediante criterios histológicos o de seguimiento amplio superior a 2 años.

2. SUJETOS A ESTUDIO

2.1. Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Nódulo Pulmonar (NP) solitario estudiado mediante TC y PET/TC con un SUVmax $\leq 2,5$.
- ✓ NP sólido, con más de 80% del volumen total sólido, y con un diámetro máximo mayor de 8 mm (límite de resolución en PET).
- ✓ Diagnóstico histológico de malignidad / benignidad mediante biopsia y/o cirugía
- ✓ Diagnóstico clínico-radiológico de benignidad por estabilidad o reducción de su tamaño en un periodo \geq a 2 años (3)
- ✓ Firma del consentimiento informado de los sujetos vivos.

2.2. Criterios de exclusión

- ✓ NP calcificados o con calcificación de benignidad. No se excluyeron los NP con pequeñas calcificaciones puntiformes.
- ✓ NP en vidrio esmerilado o semisólido.
- ✓ Pacientes con más de un NP.
- ✓ No poder completar seguimiento de dos años en caso de benignidad.
- ✓ Falta de firma del consentimiento informado.
- ✓ Falta de diagnóstico definitivo.

No obstante, se consideró definir en cada lectura si era sólido, como una variable a reseñar por la variabilidad en la clasificación de los nódulos entre radiólogos (77). En el caso de discrepancias sobre este aspecto sin llegar a un consenso, el caso se excluyó.

3. DATOS CLINICOS

Los datos clínicos y demográficos, así como los antecedentes personales y familiares de cáncer, se obtuvieron del “Orion Clinic” (programa informático de gestión clínico-asistencial de la Comunidad Valencia) utilizado en el Hospital Universitario Dr. Peset como historia clínica informatizada.

4. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN

4.1. Estudio TCMDT

Lugar de realización: Servicio de Radiología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

Equipos: Los equipos de TC para la obtención de las imágenes fueron “Light speed VCT” GE Medical System de 64 detectores y Somaton Emotion16 Siemens Medical Solutions de 16 cortes.

Técnica: Los estudios se realizaron sin la administración de contraste. Adquisición en sentido caudocraneal con el paciente en decúbito supino y después de una inspiración profunda. Parámetros de estudio: tiempo de rotación de 0,5 segundos, colimación de 1,25, factor de paso (*pitch*) de 1,37 con modulación de dosis (100-335 mAs) y 120 KV. En los pacientes sometidos a seguimiento mediante TC se aplicó una técnica de baja dosis de radiación con 30 mAs y entre 80- 130 KVp según peso del paciente con un CTDI vol. de 3,06 m Gy (32 cm). Todas las imágenes se reconstruyeron a 1,25 mm de grosor, continuas sin solapamiento, y con filtro óseo para el parénquima pulmonar, con visualización en ventana de mediastino (W=350 y L=50 UH) y de parénquima (W=1500 y L=-600 UH). Las imágenes fueron transferidas a un sistema de almacenamiento digital, transmisión y descarga de imágenes radiológicas (PACS) y posteriormente reconstruidas mediante el software de Syngo.via de Siemens Healthcare.

4.2. Estudio PET-TC

Lugar de realización: Servicio de Medicina Nuclear del Hospital 9 de octubre de Valencia.

Equipos: Los estudios PET/TC se realizaron con dos equipos, el GE Discovery LS y el GE Discovery STE 8. Por tratarse de una exploración externalizada, solo se recogieron los datos del SUVmax del informe aportado en cada exploración. No se revisaron ni reevaluaron los estudios originales. Los estudios de PET/TC siempre fueron realizados dentro de una media de 60 días con respecto a la fecha del TC. Si el tiempo transcurrido fue mayor pero el metabolismo del NP era \leq a 2,5 de SUVmax, el paciente no se excluyó.

Técnica: ayuno de 6 horas. Toma de una muestra de sangre, para determinar la glucemia y garantizar que los niveles sean inferiores a 160 mg/dL. posteriormente se administró 370 MBq de ^{18}F -FDG intravenoso. El paciente permaneció en reposo completo durante 60 minutos. Posteriormente se realizó el PET/TC, desde la base del cráneo hasta la mitad muslo. Antes de la adquisición del PET se realizó el estudio de TC de baja dosis para la corrección de la atenuación con 120 kV y una modulación con 120mA, con los siguientes parámetros: 5mm de colimación, 50 x 50 cm de campo de visión (FOV), 4,25 mm de espesor de corte, y una matriz de pixel 128 x 128.

La corrección de atenuación, la obtención de las imágenes y su valoración se realizó utilizando una estación de trabajo Advantage windows GE Healthcare.

Para el análisis semicuantitativo se empleó una región de interés (ROI) circular sobre el NP, midiendo la actividad pico o máxima. La máxima

intensidad de captación del FDG se definió por el SUVmax como el cociente de la captación de FDG por la lesión y la captación media del resto del cuerpo. Esta ratio se hizo mediante el propio software del equipo de adquisición.

4.3. Interpretación de las imágenes de TCMDT

Todos los NP se evaluaron separadamente por dos radiólogos, con 25 y 8 años de experiencia en radiología torácica (MLD y SI). Se realizó una lectura radiológica independiente y ciega al resultado del diagnóstico histológico del NP.

Las lecturas se hicieron en dos tiempos, separados por varias semanas, siendo los radiólogos ciegos a su primera lectura para valorar la variabilidad tanto intra- como interobservador.

El diámetro del NP se consideró como el máximo obtenido en cualquiera de los planos, axial, coronal o sagital, de las reconstrucciones multiplanares en la ventana de parénquima (1500 UH de nivel y - 600 UH de amplitud), midiéndose manualmente en milímetros mediante la aplicación propia del PACS.

También se analizaron las características morfológicas de los NP en los tres planos espaciales. La valoración de la densidad del NP se hizo en la ventana de mediastino para determinar la presencia de grasa. Se definió grasa macroscópica cuando la hipodensidad dentro del nódulo presentó valores inferiores a -40 UH, medidas en una región de interés (ROI) definida por el radiólogo. El tamaño de la ROI se acopló visualmente a la zona de menor densidad sugestiva de grasa, para obtener medidas ajustadas de sus UH.

Los nódulos se clasificaron en razón de sus contornos en indeterminados (redondeados y borde definido), lobulados (borde definido pero festoneado) y espiculados (nódulos de forma estrelladas, con corona radiada o espículas saliendo desde el borde). Otras variables morfológicas como grasa, calcio y colas pleurales se analizaron como presentes o ausentes; así como el signo del vaso, el signo del bronquio, la cavitación, la pseudocavitación y el broncograma aéreo. Se emplearon para todos estos términos la definición del glosario de términos radiológicos de la *Fleischner Thoracic Society* (1) (Figura 9)

Clasificación morfológica de los NP analizados:

NP indeterminado: nódulo con contornos bien definidos de morfología redondeada, que no permite estimar si son benignos o malignos por eso se denominaron “indeterminados”.

NP Lobulado: nódulo de bordes bien definidos con morfología festoneada indicando un crecimiento desigual.

NP espiculado: nódulos de morfología estrellada o redondeados con corona radiada consistente en finas estriaciones o espículas que parten del borde. La morfología estrellada o con espiculación dificulta su medición pero se acordó que las espículas gruesas se incluyeran en la medición

En cada uno de ellos se valoró si además presentaban los siguientes signos radiológicos:

Grasa: se definió su presencia a la identificación en el interior del NP de zonas hipodensas con cifras inferiores a – 40 UH medidas mediante un ROI en ventana de partes blandas.

Calcificación: la presencia de calcificaciones puntiformes o excéntricas se valoraron visualmente en ambas ventanas (parénquima y mediastino).

Cola pleural: presencia de una o varios tractos finos que conectan el borde del NP con la superficie pleural y en algunos casos producen invaginación de la pleura visceral en tienda de campaña.

Signo de bronquio: se consideró presente cuando se identificaba un bronquio (hipoatenuación tubular con paredes finas de distintos diámetros) terminar o extenderse dentro del NP.

Signo del vaso: presencia de un vaso nutriente que llega hasta la lesión. Para su adecuada valoración se recurrió a las reconstrucciones multiplanares para estimar que no fuese un recorrido adyacente al NP.

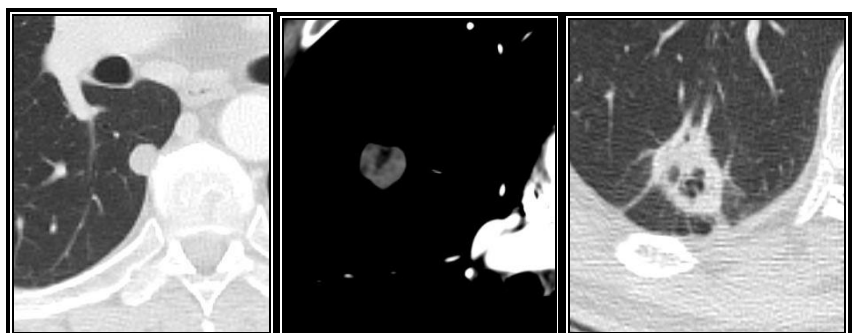
Broncograma aéreo: presencia en el interior del nódulo de estructuras tubulares hipodensas de paredes finas correspondientes a pequeños bronquios que incluso se pueden ver ramificarse dentro de la lesión.

Cavitación: espacio aéreo o lucencia en el interior del NP que puede presentar nivel hidroaéreo o dar lugar a una cavidad con paredes gruesas.

Pseudocavitación: pequeñas lucencias oval o redondeada en el interior del nódulo que corresponde a bronquios dilatados, pequeñas aéreas de enfisema o espacios glandulares quísticos del tumor e incluso a zonas respetadas por el tumor.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento hasta la obtención de un diagnóstico del NP definitivo, bien histológico o bien con un mínimo de 2 años de seguimiento sin cambios morfológicos evolutivos en el nódulo, lo que se asumió representa un diagnóstico no histológico de benignidad.

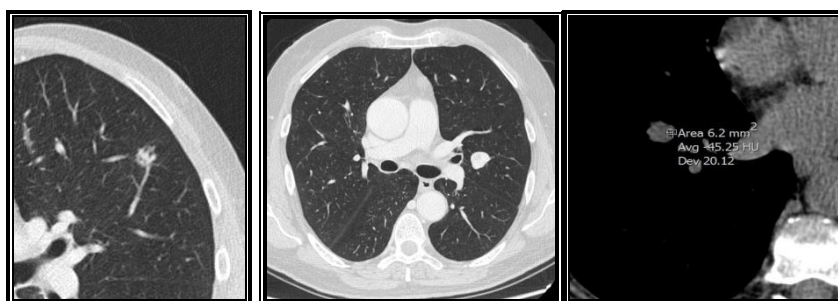
Figura 9. Características morfológicas del NPS evaluadas en el estudio.



NP indeterminado

NPS con Grasa

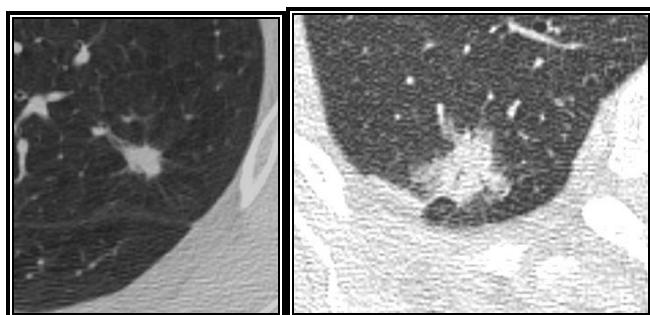
**Pseudocavitación, colas,
espiculas, s. del vaso**



Signo del vaso

NP lobulado

Densidad grasa en UH



**Signo del bronquio y
espiculas**

**Espiculación, cola pleural
y broncograma aéreo**

5. VARIABLES A ESTUDIO

5.1. Definición de las variables para el objetivo primario del estudio

Variables Dependientes, de respuesta o resultado

- Diagnóstico histológico de malignidad o benignidad del NP.
- Diagnóstico clínico de benignidad del NP: la confirmación de benignidad clínica se obtuvo por la estabilidad morfológica del NP al completar el periodo de seguimiento mínimo de 2 años.

Variables Independientes o explicativas

- Tamaño (expresado en milímetros) y localización del nódulo.
- Morfología del nódulo:
 - ✓ Sólido.
 - ✓ Indeterminado (NP redondeado de bordes bien definidos).
 - ✓ Lobulado (NP de contornos definidos y festoneado).
 - ✓ Espiculado (NP de bordes con espículas, corona radiante y estrellada).
- Presencia de grasa, calcio, colas pleurales (finas líneas o tractos que desde el nódulo conectan con la superficie pleural y/o cisuras), broncograma (presencia de bronquios llenos de aire en el interior del NP), cavitación (radiolucencia por necrosis del tejido), pseudocavitación (área redonda u oval de baja atenuación en el interior del nódulo que representa bien

parénquima respetado, bronquios normales o/y dilatados o pequeña zona de enfisema), signo del vaso y signo del bronquio (bronquio y/o vaso que termina en la superficie del nódulo) según el glosario de términos radiológicos en imagen torácica de la “*Fleischner Society*” (1) (Figura 9).

5.2. Definición de las variables para los objetivos secundarios del estudio

Variables Socio-demográficas

- Identificación del paciente (código alfanumérico disociado para cumplir con la ley de protección de datos)
- Fecha de nacimiento
- Sexo (varón/mujer)
- Historia de tabaquismo: no se contabilizó la duración ni la intensidad del hábito tabáquico en paquetes/año; solo se consideró fumadores y no fumadores. Se consideró no fumadores si habían abandonado el hábito por un periodo superior a 15 años.
- Historia personal o familiar de cáncer indicando el órgano. Se incluyen pacientes con historia de cáncer pulmonar y extrapulmonar durante los 5 años, previos o posteriores, a la detección del NP solitario.

Variables relacionadas con el PET-TC

- SUV (*Standardized Uptake Value*): medida semicuantitativa del atrapamiento metabólico de la ^{18}F -FDG, definida como la concentración del trazador radiactivo en un determinado tejido dividida por la actividad inyectada corregida por el decaimiento y normalizada al peso del paciente.

$$SUV = \frac{\text{Actividad en tejido (} \mu\text{Ci / mL)}}{\text{Actividad inyectada (mCi)}} / \text{Peso (Kgr)}$$

Para su cálculo, la concentración de actividad se requiere en microCi/ml o MBq/ml, la actividad inyectada en mCi o MBq y el peso del paciente en kilogramos. Por consiguiente, las unidades del SUV son g/ml, pero debido a que el tejido es casi completamente agua y 1 ml de agua pesa 1 g, el SUV se da generalmente sin unidades.

Existen dos maneras comunes de reportar el SUV: como valor de SUV medio o como el máximo de todos los vóxeles dentro de la ROI (SUVmed y SUVmax, respectivamente). Actualmente, el SUVmax es el parámetro más utilizado debido a que es menos dependiente del observador y más reproducible que el SUV med.

$$SUV_{\text{max}} = \frac{{}^{18}\text{FDG (Bq/mL)} \times 1000}{{}^{18}\text{FDG (Bq/mL inyectada)} \times \text{Peso (Kg)}}$$

Variables relacionadas con el diagnóstico histológico del NP

- Fecha del diagnóstico anatomopatológico.
- Modalidad para la toma de muestra: cirugía, punción transtorácica o transbronquial.
- Tipo de muestra: citología o biopsia.
- Tipo histológico tumoral: adenocarcinoma, adenoescamoso, epidermoide, indiferenciado, neuroendocrino, carcinoide, otros.
- Origen del tumor: primario pulmonar o metastásico.
- Tipo diagnóstico histológico de benignidad: tuberculoma, fibrosis, hamartoma, sin especificación.

Variables relacionadas con el Seguimiento

- Fecha del primer estudio de TC
- Fecha del último estudio de TC
- Fecha diagnóstico clínico de benignidad
- Fecha diagnóstico histológico de malignidad o benignidad.
- Estado del paciente al cierre del estudio: vivo, exitus

6. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Las fórmulas para calcular el tamaño muestral para el análisis multivariable dependen de valores que son difíciles de conocer, tales como el

grado de correlación entre las variables explicativas y la duración necesaria del estudio. En la práctica, es frecuente utilizar el tamaño calculado para el análisis univariante, en el que sólo se consideran las variables exposición y respuesta, a pesar de que acostumbran a subestimar el tamaño necesario.

Para el análisis multivariable se han propuesto reglas básicas que establecen el número de predictores que incluir según el tamaño muestral. En la regresión múltiple lineal, se ha recomendado un mínimo de 10 a 15 observaciones por predictor (89,90). Para cada variable independiente que se quiera introducir en el modelo serían necesarios 10 eventos (NP malignos). En este trabajo se recogen 8 características morfológicas que podrían relacionarse con una mayor probabilidad de malignidad del NP según los estudios publicados. Dado que la frecuencia de malignidad de los nódulos pulmonares con $SUV_{max} \leq 2,5$ está entre un 30-40% según las diferentes series (19,91), se necesitaría un mínimo de 200 y un máximo de 260 pacientes para conseguir un mínimo de 80 eventos. Asumiendo una pérdida de sujetos del 5%, habría que incluir unos 15 pacientes más, por lo que el número total máximo de pacientes de la muestra sería de 275.

7. AMBITO DE APLICACIÓN.

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, perteneciente a la Consellería de Sanitat Universal. Los estudios de PET/TC se realizaron en el Hospital 9 de Octubre de Valencia, convenido por la Consellería, para la realización de esta prueba.

Los pacientes que requieren intervención quirúrgica se remitieron al

Servicio de Cirugía Torácica del Hospital General Universitario de Valencia, hospital de referencia del área de salud 10 para este tipo de actuaciones.

8. SISTEMA DE REGISTRO

El cuaderno de recogida de datos (CRD) en soporte electrónico se construyó como una copia fidedigna del CRD en papel (ver ANEXO 1). Cada variable a recoger disponía de un campo donde se recogía la información de manera manual o se escogía entre una de las opciones disponibles para el campo en cuestión.

Sólo el investigador y el personal de su equipo autorizado a participar en el estudio tenían acceso a la base de datos electrónica mediante una contraseña exclusiva asignada a cada uno de los participantes.

La cumplimentación de este CRD seguía los mismos procesos que la versión en papel, excepto que era el investigador quien enviaba electrónicamente y de manera periódica toda la información relativa a los registros ya efectuados.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la base de datos, el análisis descriptivo de las variables y el análisis inferencial y univariante se utilizó el programa informático SPSS Statistics versión 22 (IBM Corporation; Armonk, NY, USA). La construcción, validación interna y calibrado del modelo predictivo se realizó mediante el programa estadístico R (versión 3.3.2) y las librerías pROC (versión 1.8), rms (versión 4.5-

0) y epiR (versión 0,9-79)

9.1. Procesamiento de datos

Este procesamiento consistió en los siguientes apartados:

- Análisis, etiquetado y depuración de los datos.
- Valoración de los valores atípicos y extremos.
- Detección y etiquetado de los valores perdidos y no aplicables.

9.2. Análisis descriptivo e inferencial. Pruebas estadísticas.

En el Análisis Descriptivo de los datos, se presentarán los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión (media, mediana, IC 95% y rangos) para las variables continuas, y se procederá al cálculo de frecuencias absolutas y relativas en el caso de variables categóricas con su Intervalo de Confianza (IC) del 95%, en los casos en que proceda.

En el Análisis Estadístico Inferencial de los datos se aplicará la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene y la prueba de Kolmogorov Smirnov para valorar el grado de normalidad de las variables continuas recurriendo, siempre que se pueda, a pruebas de hipótesis paramétricas para el análisis estadístico inferencial. En todos los casos, las pruebas de hipótesis tendrán un carácter bilateral y se aplicarán con un nivel de significación del 5% ($p \leq 0,05$) y una potencia del 80%.

La comparación de variables categóricas no ordinales entre sí, se realizará mediante tablas de contingencia con la prueba de Chi cuadrado (χ^2) y la corrección de continuidad de Fisher o Yates cuando proceda.

La valoración de una variable exposición con categorías ordenadas y una respuesta binaria, se realizará mediante una Prueba de Tendencia Lineal (χ^2_{TL}).

Para estudiar la relación entre variables categóricas y variables continuas o variables cuantitativas no dependientes entre sí, se utilizó el análisis de la varianza (test ANOVA), ya que posee una potencia mayor que la prueba t de comparación de dos medias de muestras independientes (Prueba t de Student-Fisher).

El análisis de la relación entre el tamaño del NP y el SUVmax se realizó de forma gráfica mediante un diagrama de dispersión y la correlación de Spearman.

La evaluación de la concordancia inter- e intra-observador para el parámetro del tamaño del NP se calculó con el coeficiente de correlación de concordancia de Lin. Este método se muestra superior a otros con propósitos similares como la comparación de los coeficientes de variación, correlación de Pearson y la de intraclass. Los grados de concordancia de Lin se consideran casi perfectos con valores de coeficiente $> 0,99$, concordancia sustancial de $0,99 - 0,95$, concordancia moderada $0,95 - 0,90$ y pobre $< 0,90$. Los parámetros morfológicos, al ser categóricos, se evaluaron mediante el coeficiente Kappa, considerando $0,00 - 0,20$ como relación ligera, $0,21 - 0,40$ pasable, $0,41 - 0,60$ moderada, $0,61 - 0,80$ buena y $0,81 - 1$ como perfecta.

9.3. Construcción del Modelo Predictivo

Hay diferentes métodos para la selección de las variables en la construcción de un modelo predictivo. Los procedimientos de selección

escalonada anterógrada, la eliminación retrógrada e incluso la combinación de ambas se han criticado por diferentes motivos, ya que en ocasiones no logran incluir todas las variables que influyen o, por el contrario, seleccionan variables sin ninguna influencia. Otro problema de este método es el poder seleccionar al menos una de las variables significativas por azar al no introducir ajustes por el número de comparaciones. Por último, los resultados de los métodos escalonados tienden a ser inestables. Uno de los métodos actualmente más aconsejados es la regresión lineal penalizada, con lo que se evita el sobreajuste.

Por tanto, se utilizó en esta Tesis Doctoral el método de LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*) con penalización L1 para la selección de variables. LASSO combina contracción y selección de variables, imponiendo una penalización. El parámetro de penalización se ha seleccionado con 100 réplicas de validación cruzada de las 10 iteraciones. La restricción es capaz de forzar que la estimación de muchos de los coeficientes sea cero, por lo que se realizó una selección de variables al mismo tiempo que ajusta el modelo. Esta característica de penalizar hacia 0 simplifica más aun los modelos (90,92). Al haber cuatro lecturas independientes y separadas para cada variable morfológica del NP, dado que no se ha hecho lectura definitiva por consenso y siendo que además el modelo está pensado para uso individual, se escogieron de forma aleatoria los resultados para cada variable.

Para el desarrollo del modelo predictivo de malignidad se ajustaron varios modelos de regresión logística lineal con penalización, incluyendo las distintas posibles variables predictivas. El proceso de construcción de un modelo predictivo se basa en la comparación de modelos, con diferentes estructuras para las componentes aleatoria, sistemática y mediante el uso de

determinadas medidas, decidir cuál es el más adecuado. No obstante, se reconoce que no hay unanimidad acerca de la manera de seleccionar el modelo óptimo. Entre los diferentes criterios que se pueden emplear, el criterio de información es el que se va a utilizar por la ventaja principal de permitir comparar simultáneamente varios modelos. Dentro de los criterios de información en la selección del modelo se ha escogido el de Akaike (AIC) seleccionando el modelo con valor de AIC más pequeño (93).

La evaluación de la capacidad predictiva del modelo se realiza mediante la estimación del área bajo la curva ROC (AUC), utilizando 1000 iteraciones *bootstrap* (94). Los p valores inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Se han estimado intervalos de confianza del 95% para todas las estimaciones realizadas en el estudio. El criterio usado para la valorar el poder discriminativo de los modelos de regresión logística en función del valor de la curva ROC fue como preciso (AUC=0,9-1), excelente (AUC=0,8-0,9), satisfactorio (AUC=0,7-0,8), pobre (0,6-0,7) y fallido (AUC=0,5-0,6).

Para tener una idea más precisa de cómo se comportaría el modelo en la población general no expuesta, es decir, sobre nuevos datos, se procedió a su validación interna mediante técnica de remuestreo con *bootstrapping*. En el remuestreo se elige una muestra aleatoria con reemplazamiento de tamaño N, en el que algunas observaciones estarán repetidas. El proceso se repite un número prefijado de veces K. Las K repeticiones del proceso son independientes, haciendo más robusto el proceso desde el punto de vista estadístico.

Adicionalmente a la validación de la capacidad predictiva, se estudió la

calibración mediante una gráfica de valores observados frente a esperados, generada mediante *bootstrapping*. Una vez seleccionado el mejor modelo, se procedió a su validación mediante la inspección de los residuos y la realización de la gráfica de calibración de las predicciones del modelo.

Se construyó un nomograma para representar gráficamente las variables predictivas, independientes del modelo, asignando una puntuación para cada una de ellas según su presencia o ausencia y dando como resultado una probabilidad de riesgo total para cada caso concreto.

10. ASPECTOS ÉTICOS:

10.1. Consideraciones Generales

Este estudio se realizó siguiendo los principios establecidos en la versión actual de la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008). Se siguieron las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) en lo aplicable a estudios epidemiológicos mediante las cuales se asegura que el diseño, realización y comunicación de los datos son fiables y que se protegen los derechos e integridad de los sujetos participantes, manteniéndose la confidencialidad de sus datos.

El objetivo y el protocolo del estudio, la hoja de consentimiento informado y la hoja de información al paciente se presentaron al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Se obtuvo su aprobación con Código CEIC 104/14 antes de iniciar el estudio.

Las personas responsables del estudio (la investigadora principal y los directores de esta Tesis Doctoral) fueron las encargadas de supervisar el

cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica por parte de todos los participantes a lo largo del estudio.

10.2. Información para el paciente y consentimiento informado

Antes de ser admitido en el estudio y de acuerdo a las normativas vigentes, una vez informado el paciente de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio en un lenguaje entendible para él, otorgó su consentimiento por escrito para participar en el mismo (ANEXO 2).

10.3. Protección de datos y acceso a datos

Cuando se guardaron y procesaron los datos personales de los pacientes, se tomaron las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Únicamente el investigador y sus directores tuvieron acceso a los datos de los pacientes en aras de preservar su confidencialidad.

La confidencialidad de la información se mantuvo en la medida de lo permitido por las leyes aplicables. Si los resultados de este estudio fuesen publicados, se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los sujetos participantes. En cualquier caso, se cumplirá la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (PDGP).

10.4 Comité ético

Se aplicó toda la normativa vigente en materia de estudios epidemiológicos y de protección del paciente y de datos del hospital Dr. Peset y de la Universidad de Valencia, así como las normas específicas de la Comunidad Autónoma Valenciana.

El protocolo de este estudio se aprobó por el Comité Ético de Investigación del Hospital Dr. Peset (Código CEIC 104/14).

RESULTADOS

En la fase retrospectiva, se recogieron 147 pacientes con un NP solitario que cumplían con los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. Para la fase prospectiva, se incluyeron 130 pacientes consecutivos, después de excluir 5 casos por no cumplir requisitos de inclusión. La población resultante total del estudio fue de 277 pacientes.

Las rutas de obtención o reclutamiento de los pacientes en la fase prospectiva fueron NP solitarios descubiertos incidentalmente en Radiografía simple o TC torácicos realizados por diferentes motivos, generalmente no relacionados con el NP, y pacientes en seguimiento con TC torácico por distintos motivos, incluyendo el seguimiento de cáncer de pulmón y de otros cánceres extra torácicos.

En la Tabla 3 se exponen las características radiológicas de los NP así como su localización, tamaño y SUVmax. Se muestra una tabla descriptiva (Tabla 2) con las características demográficas y clínicas de la población. Se proporciona en el caso de las variables continuas la media y su desviación estándar, así como la mediana, 1º y 3º cuartil. En las variables categóricas se refleja la frecuencia absoluta y la relativa en %.

1. Datos demográficos y clínicos

La edad media de los pacientes con NP fue de $65,1 \pm 11,5$; en los benignos fue de $63,5 \pm 12,08$ y de $68,5 \pm 9,54$ años para los pacientes con NP malignos primarios pulmonares. Los pacientes con NPS de origen metastásico presentaron una edad media de $59,6 \pm 14,37$. El 65,3 % fueron varones y un

34,7% mujeres. Los NP primarios malignos fueron más frecuentes en varones, con un 43,65% frente al 29,17% en la mujer. Los NP benignos fueron los más frecuentes en mujeres. Sin embargo, hubo menos diferencia respecto a los NP metastásicos, con una frecuencia del 10,42% del total de NP en mujeres y ligeramente inferior en varones (8,29%) (Tabla 1).

El 68,9% de los pacientes eran fumadores. El 52,3% tenían antecedentes oncológicos y de estos el 97,9% tuvieron un cáncer 5 años antes de la detección del NP; siendo el cáncer de pulmón el más frecuente, con un 28,8%, seguido del cáncer de colon y recto (18,3%), ORL y vejiga (11,2%).

La localización más frecuente de los NP fue en el lóbulo superior derecho (LSD), predominando en los lóbulos superiores los NP malignos frente a otros lóbulos. La media del tamaño de los nódulos fue de 14,4 ± 5,2 mm en los NP benignos y 16,0± 5,3 mm en los malignos.

Tabla 1. Frecuencia del NP y sexo.

	Frecuencia	Porcentaje	Varón	Mujer
NP primario Maligno	107	47,6%	79 (43,6%)	28 (29,1%)
NP Metastásicos	25	9,0%	15 (8,2 %)	10 (10,4%)
NP primario Benigno	145	52,3%	87 (48%)	58 (60,4%)

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de la población del estudio

<i>Variables</i>	<i>Población Total (n= 277)</i>	<i>Población con NP benigno (n= 145)</i>	<i>Población con NP Maligno (n= 132)</i>
<i>Edad (media; DS):</i>	65,1 (11,5)	63,67 (11,65)	66,8 (11,17)
<i>Sexo (n;%):</i>			
– Mujer	96 (34,7%)	58 (60,4%)	38 (39,6%)
– Hombre	181 (65,3%)	87 (48,1%)	94 (51,9%)
<i>Fumadores (n;%):</i>	190 (68,6%)	98 (67,6%)	92 (69,7%)
<i>AP Cáncer (n;%):</i>	145 (52,3%)	55 (37,9%)	90(68,2%)
– ≤ 5 años	142 (97,9%)	53 (37,4%)	86 (60,6%)
– > 5 años	3 (2,1%)	1 (0,6%)	2 (1,38%)
<i>AP Tipo de cáncer (n;%):</i>			
– Hematológico	6 (4,1%)		
– Tumor Sólido	139 (95,9%)		
<i>AP Tipo Tumor sólido:</i>			
– Pulmón	41 (28,8%)		
– Colon/recto	26 (18,3%)		
– ORL	16 (11,2%)		
– Vejiga	16 (11,2%)		
– Mama	15 (10,5%)		
– Renal	10 (6,8%)		
– Ginecológico	7 (4,9%)		
– Otros	11 (7,7%)		
<i>AF de Cáncer (n;%)</i>	191 (69,2%)		

NP: nódulo pulmonar. DS: desviación estándar. AP: antecedentes personales. ORL: tumores área otorrinolaringológica. AF: antecedentes familiares.

Tabla 3. Características Radiológicas de los NP

<i>Variables</i>	<i>NP en Total (n= 277)</i>	<i>NP benignos (n= 145)</i>	<i>NP Malignos (n= 132)</i>
Tamaño del NP (media, DS)	15,18 mm (5,43)	14, 42 mm (5,2)	16,01 mm (5,3)
Localización por lóbulos (n;%):			
– LSD	89 (32,1%)	39(43,8%)	50(56,2%)
– LSI	61 (22%)	30(49,2%)	31(50,8%)
– LID	60 (21,7%)	34(56,7%)	26(43,3%)
– LII	41 (14,8%)	25(61%)	16(39%)
– LM	26 (9,4%)	17(65,4%)	9(34,6%)
Características morfológicas en TCMDT (n;%):			
– Lobulado	81 (29,2%)	44 (54,3%)	37 (45,7%)
– Espiculado	143 (51,6%)	52 (36,4%)	91 (63,6%)
– Colas pleurales	118 (42,6%)	48 (40,7%)	70 (59,3%)
– Broncograma	68 (24,5%)	22 (32,4%)	46 (67,6%)
– Pseudocavitación	53 (19,1%)	10 (18,9%)	43 (81,1%)
– Signo del vaso	105 (37,9%)	33 (31,4%)	72 (68,6%)
– Signo del Bronquio	29 (10,5%)	11 (37,9%)	18 (62,1%)
– Indeterminado	69 (24,9%)	56 (81,2%)	13(18,8%)
– Grasa	28 (10,1%)	28 (100%)	0 (0,0%)
– Calcio	18 (6,5%)	16 (88,9%)	2 (1,5%)

NP: nódulo pulmonar. DS: desviación estándar. TCMDT: Tomografía Computarizada Multidetector.

2. Diagnostico Anatomopatológico del NP

De un total de 277 NP, hubo 145 (52,3%) NP benignos y 132 (47,7%) NP malignos de los cuales 107 (81,1%) fueron primarios pulmonares y 25 (18,9%) metastásicos.

Los 132 NP malignos pulmonares fueron adenocarcinoma 106 (siendo primarios pulmonares 87 (82%) y metastasicos 19 (17,9 %), carcinoma epidermoide 10 (7,5%) carcinoide 4 (3%) adenoescamoso 2 (1,5%) e indiferenciados de células grandes 1 (0,8%). Tuvieron confirmación histológica el 97,1%. En los 4 pacientes sin muestra histológica, se comprobó la malignidad por evolución, siendo casos con gran comorbilidad y con otras neoplasias en la que el paciente y familiares desearon cualquier tipo de procedimiento diagnóstico. La intervención quirúrgica se llevó a cabo en el 90,1% de los NP malignos (119), 8 NP después de su confirmación histológica de malignidad mediante biopsia se trataron con Radiocirugía, y solo 1 con Radiofrecuencia.

De los 145 casos de NP benignos, tuvieron confirmación histológica en 33 (21,48%); (por punción aspiración con aguja fina (PAAF) 3, con biopsia trucut (18G- 20G) 10 y con cirugía 20; siendo 12 hamartomas, 9 casos de fibrosis cicatricial, 6 TBC, 2 tumor fibroso intrapulmonar, 1 sarcoidosis, 1 nódulo reumatoideo, 1 adenopatía intrapulmonar y 1 hemangioma esclerosante. En el resto de pacientes se obtuvo el diagnostico de benignidad por estabilidad o reducción de la lesión en un periodo igual o superior a 2 años de seguimiento. La presencia de grasa macroscópica y/o calcificación en palomitas de maíz fue diagnostica en los casos de hamartomas no confirmados quirúrgicamente

3. Relación de la actividad metabólica en PET/TC del NP

A pesar de que todos los NP seleccionados tenían un SUVmax \leq a 2,5, existe una clara diferencia entre los NP benignos y los malignos y metastásicos (Tabla 4). La media del SUVmax para los NP malignos fue del 1,6, siendo significativamente menor en los NP benignos (0,4).

Se valoró el equipo de PET/TC en todos los casos por si pudiera justificar alguna diferencia de los resultados. A pesar de ser un periodo tan largo, todos los estudios fueron realizados con el mismo equipo (GE Discovery STE 8), a excepción de dos exploraciones.

Tabla 4. SUVmax (g/mL) en PET/TC

	<i>Nº</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación</i>	<i>95% I.C.</i>	<i>95% I.C.</i>
			<i>estandar</i>	<i>Límite inferior</i>	<i>Límite superior</i>
<i>NP Benigno</i>	<i>145</i>	<i>0,4126</i>	<i>0,7824</i>	<i>0,2597</i>	<i>0,5656</i>
<i>NP Maligno</i>	<i>132</i>	<i>1,6807</i>	<i>0,6151</i>	<i>1,5464</i>	<i>1,8150</i>
<i>NP metastásico</i>	<i>25</i>	<i>1,2680</i>	<i>0,8610</i>	<i>0,8928</i>	<i>1,5967</i>

4. Análisis Univariante

El análisis univariante mostró diferencias significativas entre NP malignos y NP benignos para el sexo, antecedentes personales de tumor maligno, diámetro del NP, espiculación, localización, contorno redondeado y definido, presencia de pequeñas calcificaciones excéntricas, colas pleurales, broncograma, pseudocavitación, signo del vaso y presencia de grasa (Tabla 5). No se observaron diferencias para la edad, lobulación del contorno ni signo del bronquio ($p>0,05$).

Tabla 5. Características de la población con NP Benignos y Malignos

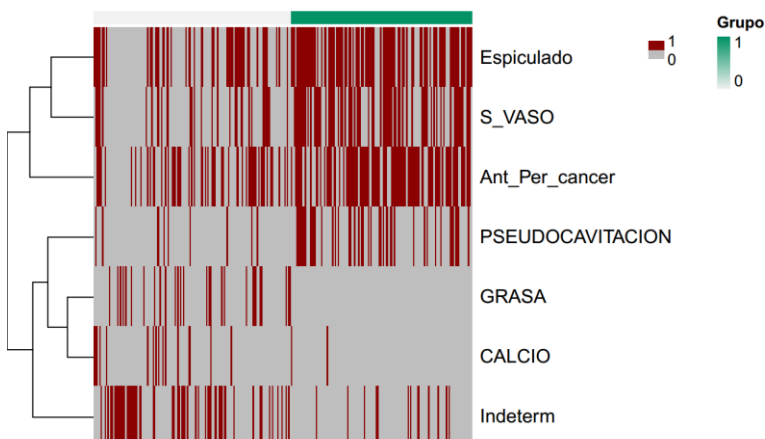
	Benigno (n = 145)	Maligno (n = 132)	P valor
Edad en años	63,67 ± 11,65	66,8 ± 11,17	0,29
Sexo			0,050
Varón	48,1%	51,9%	
Mujer	60,4%	39,6%	
SI APC	37,9%	68,2%	0,0001
APC < 5 años	37,4%	60,6%	
APC > 5 años	0,6%	1,38%	
Lóbulos Superiores	47,5%	61,3%	0,025
Otros Lóbulos	52,4%	38,6%	
Tamaño en mm	14, 42 ± 5,2	16,01 ± 5,3	0,0001
Lobulado	54,3%	45,7%	0,672
Espiculado	36,4%	63,6%	0,0001
NP indeterminado	75,8%	24,2%	0,0001
Calcio	93,8%	1,5%	0,001
Colas	41,9%	58,1%	0,007
Broncograma	31,1%	68,9%	0,001
Pseudocavitación	18,9%	81,1%	0,0001
S. del vaso	31,1%	62,1%	0,0001
S. del bronquio	37,9%	62,1%	0,1
Grasa	100%	0,0%	0,0001
SUV max	0,465 ± 0,820	1,6 ± 0,719	0,0001

5. Modelo Predictivo

Uno de los métodos aconsejados actualmente para la selección de variables es la regresión lineal con penalización. Por este motivo, se ha empleado en la selección de variables el método LASSO (*Least absolute shrinkage and selection operator*) con penalización L1.

En el análisis inicial de la regresión logística con penalización L1 (LASSO) se observó que podrían ser relevantes para la predicción de malignidad las variables: espiculado, signo del vaso, pseudocavitacion, grasa, calcio e indeterminado (Figura 10).

Figura 10: *Heatmap* con los valores de las variables seleccionadas por LASSO separados según grupo (Maligno=1 / Benigno=0). En rojo aparecen representados los valores positivos (presencia) y en gris los negativos (ausencia). Adicionalmente, estas variables se han ordenado en el gráfico mediante un algoritmo de *clustering* jerárquico representado a la izquierda por medio de un dendrograma



Con los resultados de LASSO se construyeron los siguientes modelos que posteriormente fueron comparados mediante el AIC para determinar el modelo final.

Modelo 1:	Pr (Malignidad) ~ SUVmax (modelo nulo)
Modelo 2:	Pr (Malignidad) ~ SUVmax + grasa
Modelo 3:	Pr (Malignidad) ~ SUVmax + grasa + calcio
Modelo 4:	Pr (Malignidad) ~ SUVmax+ grasa + calcio+ pseudocavitación
Modelo 5:	Pr (Malignidad) ~ SUVmax+ grasa + calcio+ pseudocavitación + AP cáncer
Modelo 6:	Pr (Malignidad) ~ SUVmax+ grasa + calcio+ pseudocavitación + S. del VASO + AP cáncer + espiculado + Indeterminado

En todos los modelos predictivos ajustados se incluyó la variable SUVmax dada su evidente relación con la malignidad de los NP. Los valores de AIC para cada modelo se muestran a continuación (Tabla 6).

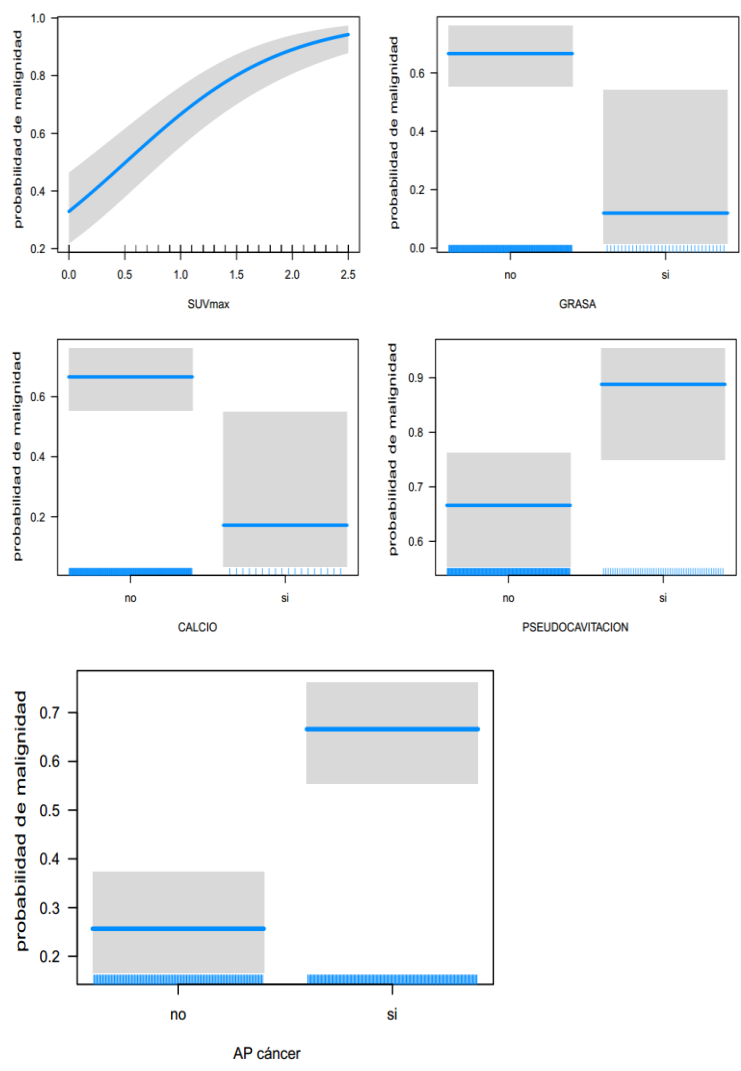
Modelo	Nº variables	AUC (aparente)	AIC
Modelo 1	1	0.828	279.5
Modelo 2	2	0.835	270.7
Modelo 3	3	0.849	263.4
Modelo 4	4	0.862	257.8
Modelo 5	5	0.894	232.7
Modelo 6	8	0.900	233.3

Tabla 6: Resultados de los modelos ajustados. El AIC menor corresponde al modelo seleccionado como el mejor de los comparados. El valor de AUC muestra la mejora aparente (sobre la propia muestra) de la capacidad predictiva conforme se aumenta el número de variables incluidas en el modelo.

A continuación, se presenta la ecuación resultante de ajustar el modelo 5 a los datos:

$$\Pr(\text{Malignidad}) = \frac{e^{2.5 + 1.4 \cdot \text{SUPHUES} + 2.5 \cdot \text{GRASA} + 2.3 \cdot \text{CALCIO} + 1.4 \cdot \text{PSEUDOCAPITACIÓN} + 1.8 \cdot \text{APCancer}}}{1 + e^{2.5 + 1.4 \cdot \text{SUPHUES} + 2.5 \cdot \text{GRASA} + 2.3 \cdot \text{CALCIO} + 1.4 \cdot \text{PSEUDOCAPITACIÓN} + 1.8 \cdot \text{APCancer}}}$$

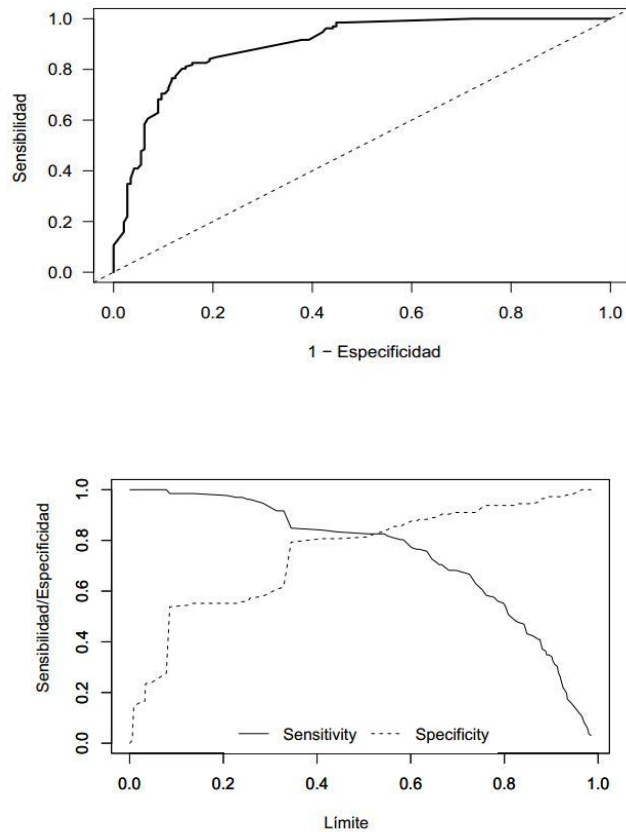
Figura 11. Representación gráfica de las variables del modelo. Se observa como la probabilidad de malignidad del NP varía según la presencia o ausencia de las variables predictivas del modelo.



6. Discriminación del Modelo

El área bajo la curva (AUC-ROC) es la medida más utilizada para cuantificar la capacidad discriminativa del modelo o lo que es lo mismo, diferenciar los NP malignos de los NP solitarios benignos (Figura 12).

Figura 12. A) Curva ROC del modelo de predicción B) Curva inferior que estima el punto de corte en función de la sensibilidad y especificidad (AUC = 0.894 IC 95% 0,857- 0,932).



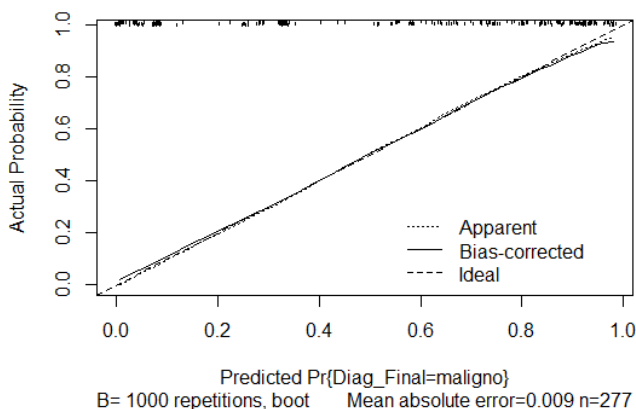
	Estimado	Error Estándar	OR	IC menor 95%	IC mayor 95%	P- value
(Intercept)	-2.47	0.38	0.09	0.04	0.17	<0.001
SUVmax	1.40	0.20	4.07	2.78	6.17	<0.001
GRASA	-2.69	1.12	0.07	0.003	0.42	0.017
CALCIO	-2.26	0.91	0.10	0.013	0.51	0.012
PSEUDOCAVITACION	1.38	0.48	3.98	1.61	10.78	0.004
Ant_Per_cancer	1.75	0.36	5.78	2.92	12.06	<0.001
AIC	232.7					

Tabla 7: Resumen del modelo. Se incluyen tanto los coeficientes como su error estándar, el OR y el intervalo de confianza al 95% para el OR así como el p-valor correspondiente a cada coeficiente estimado

7. Calibración del modelo

Como se ha visto en la Tabla 7, el AUC como expresión de la capacidad aparente de discriminación del modelo o de su capacidad para clasificar correctamente, es de 0.894, con un IC 95% (0,857-0,932). Sin embargo, para tener una idea más precisa de cómo se comportaría el modelo en la población no expuesta sobre nuevos datos, se realizó un procedimiento de validación interna mediante *bootstrapping*. Los resultados de la validación mediante *bootstrap* indican una estimación para el AUC de 0.886 sobre unos nuevos datos. Adicionalmente a la validación de la capacidad predictiva, se estudió también la calibración del modelo mediante una gráfica de calibración de valores observados vs. esperados generada también mediante *bootstrapping* (Figura 13)

Figura 13 Gráfica de calibración del modelo. En la gráfica se observa como la calibración es prácticamente perfecta.



El modelo es válido y puede considerarse que tiene capacidad predictiva buena con una calibración perfecta, AUC= 0,886 IC 95% (0,857-0,932).

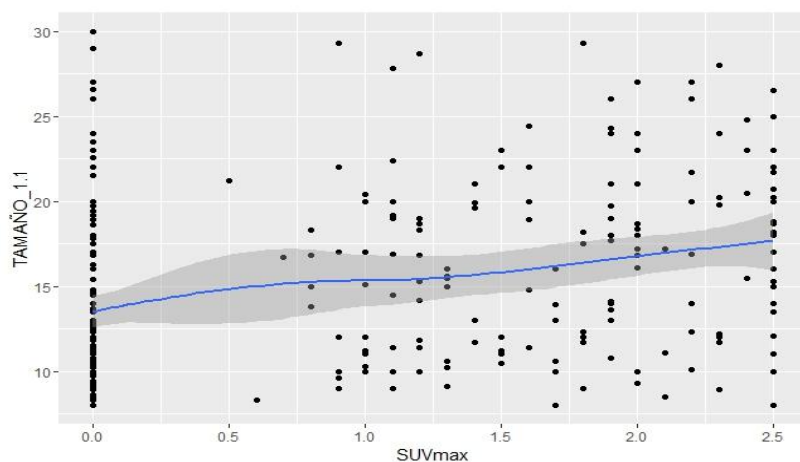
8. Prevalencia de malignidad:

La proporción de NP malignos en la muestra analizada fue de 132/277 (47.7%). Para estimar la prevalencia en la población se calculó un intervalo de confianza al 95% para esta proporción, resultando en un valor de prevalencia de malignidad entre el 46.3% y el 58.3%.

9. Relación entre SUV max y tamaño del NP:

La relación entre SUVmax y tamaño de NP se ha estudiado de forma gráfica mediante un diagrama de dispersión. Puede observarse una ligera asociación entre los valores más elevados de SUVmax y unos tamaños mayores del NP (Figura 14). Adicionalmente, se ha estimado la correlación de Spearman entre ambas variables con un resultado de $\rho = 0.32$ (IC 95% [0.22, 0.43]).

Figura 14. Diagrama de dispersión de tamaño del NP solitario y SUVmax.



10. Influencia del tabaquismo y la historia familiar de cáncer en el riesgo de malignidad

Se ha estudiado la posible influencia de estos dos factores en el riesgo de malignidad añadiéndolos al modelo de regresión logística seleccionado anteriormente. En ninguno de los dos casos se pudo mejorar la capacidad predictiva del modelo y sus p-valores no alcanzaron la significación estadística, siendo los mismos de $p = 0.81$ para el tabaquismo y de $p = 0.35$ para los antecedentes familiares de cáncer.

11. Acuerdo inter e intraobservador para las medidas de tamaño y de las características morfológicas del NP

La evaluación de la concordancia inter e intra-observador para el parámetro de tamaño se ha realizado mediante el coeficiente de correlación de concordancia de Lin. En el caso de los parámetros morfológicos, al ser categóricos, se ha determinado su relación mediante el coeficiente Kappa. A continuación, se presentan los resultados para cada parámetro referentes a la concordancia interobservador (Tabla 8).

Tabla 8. Se puede observar como la concordancia intra-observador es sensiblemente superior a la interobservador en todos los casos.

Parámetro	Inter [IC 95%]	Intra [IC 95%]	Método
Tamaño	0.95 [0.94, 0.96]	0.98 [0.97, 0.98]	Lin
Espiculado	0.85 [0.79, 0.91]	0.97 [0.94, 1]	Kappa
Lobulado	0.72 [0.63, 0.80]	0.91 [0.85, 0.96]	Kappa
Indeterminado	0.83 [0.75, 0.91]	0.97 [0.94, 1]	Kappa

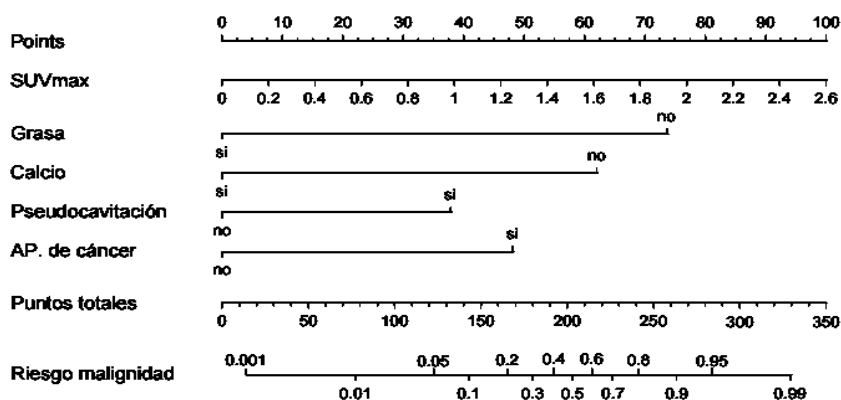
Tabla 9. La concordancia interobservador es casi perfecta en la mayoría de las variables. Para la pseudocavitación y el signo del vaso, la concordancia es considerable. Ninguna fue pobre, leve o aceptable.

Variable	Kappa Inter Fleiss Modificado IC 95%
Pseudocavitación	0.74 [0.68, 0. 80]
Broncograma	0.85 [0.81, 0.90]
Signo del vaso	0.70 [0.65, 0.76]
Signo del bronquio	0.86 [0.81, 0.90]
Colas	0.86 [0.81, 0.90]
Calcio	0,95 [0.92,0.97]
Grasa	0.96 [0.93,0.98]

12. Utilidad clínica

Pensando en la aplicación clínica para una población de similares características, fundamentalmente limitado a la práctica clínica y no a la población en general, se ha construido un nomograma que permite estimar la probabilidad de malignidad en cada caso de NP, expresada como un porcentaje (Figura 15).

Figura 15. Nomograma para pacientes con NP > de 8mm con SUVmax \leq a 2.5. Cada variable tiene un valor en la escala, el valor se corresponde con una puntuación (puntos). El sumatorio de las puntuaciones equivale a la probabilidad de malignidad para ese NP en un paciente determinado



Ejemplo de la aplicación práctica del Nomograma: supongamos que se detecta un NP en un paciente con antecedentes de cáncer de pulmón tres años antes, que se trató con una lobectomía. El NP en el estudio de TCMDT presenta pseudocavitación interna no conteniendo calcio ni grasa. En PET/TC tiene un SUV max de 1,9.

Obtención de puntos: extendemos el punto que marca 1,9 en la línea del SUV hasta la línea de puntos obteniendo 70 puntos, procedemos igualmente con la grasa sumando 72 puntos y con el calcio 62 puntos. Como tiene pseudocavitación 39 y 50 puntos por antecedentes de cáncer; total 293 puntos. Extendemos inferiormente en la línea de puntos donde se sitúa 293 y da 0,96. La probabilidad de malignidad es del 96% en este paciente.

DISCUSIÓN

1. Descriptivo general y prevalencia

Las características basales de los pacientes de nuestro estudio, en lo que respecta a datos epidemiológicos, son el predominio de NP en general y del NP maligno, en varones, fumadores, con una edad media de 65 años y con antecedentes personales de cáncer en los 5 años anteriores a la detección del NP. Los NPS de etiología metastásica no mostraron diferencias con respecto al sexo. El predominio de los NPS malignos en el varón también está constatado en numerosos estudios y en otros modelos predictivos de malignidad desarrollados (10). Es conocido que la probabilidad de malignidad en un NP se incrementa con la edad y el hábito tabáquico. Así, un paciente de 70 años fumador incrementa la probabilidad de malignidad a un 50% frente solo un 7% si no hubiese fumado nunca (4). También se incrementa la probabilidad en función del volumen fumado, expresado como el índice de paquetes/año. En el estudio no se ha recogido este índice, constatándose solo si eran o no fumadores, por la dificultad de obtener ciertos datos no reflejados sistemáticamente en la historia clínica en todos los casos. Es de destacar que, actualmente, se está observando un incremento de la incidencia de adenocarcinomas de pulmón en pacientes más jóvenes y sin antecedentes de tabaquismo (95).

Ninguno de los pacientes de la serie de esta Tesis Doctoral presentó síntomas clínicos como la hemoptisis. La asociación de NP y hemoptisis aumenta significativamente la probabilidad de malignidad, con una OR de 5.08 en el modelo bayesiano de Gurney (96). Los pacientes con antecedentes de

neoplasia y fibrosis tienen también un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Aunque no tenemos ningún caso de antecedentes de fibrosis pulmonar, sin embargo, el 52,3% de nuestros pacientes tenían antecedentes personales de cáncer. En este grupo, el 97,9% lo presentó dentro de los 5 años a la detección del NP y solo en un 2,1% había transcurrido más de 5 años. Varios son los estudios que han examinado la prevalencia de NP maligno en pacientes con antecedentes neoplásicos. Así, los pacientes con carcinomas escamosos de cabeza y cuello, vejiga, mama, cérvix y útero, vía biliar, estómago y próstata tienen una mayor probabilidad de padecer un cáncer primario pulmonar (10). También, existe una mayor incidencia de un segundo tumor primario pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón resecado en estadios precoces. La mayoría de estudios de seguimiento en pacientes intervenidos de cáncer de pulmón en estadios tempranos demuestran un aumento en la incidencia de segundas neoplasias respecto a la población general.

En cuanto al intervalo de tiempo transcurrido desde el primer tumor, y aunque el segundo tumor primario pulmonar puede aparecer en cualquier momento, en la mayoría de los casos tiene lugar a partir del tercer y cuarto año (97). En nuestra serie, el antecedente oncológico más frecuente fue el propio cáncer de pulmón, representando el 29,8%, y apareciendo en el curso de seguimiento. Está seguido del cáncer del área otorrinolaringológica (ORL) y de vejiga.

Determinar la prevalencia del NPS en la población general y del NP maligno es muy difícil. Hay estudios de prevalencia de NP descubiertos incidentalmente y en cribados de cáncer de pulmón; en ambos grupos la prevalencia no es alta, con un 13% de media en el primer grupo y del 33% en los estudios de cribado. En ambos, el porcentaje de malignidad es similar,

situándose entre el 1,4% y el 1,5%. Pero determinar la prevalencia de cáncer encontrada en NP indeterminados con un $SUV_{max} \leq 2,5$, resulta todavía más difícil. Varios estudios han comunicado datos al respecto, desde un 19,9% en un estudio retrospectivo de pacientes sin antecedentes oncológicos (98) a un 35% en otro también retrospectivo en un hospital de Tokio en el que no se hace referencia a los antecedentes oncológicos de los pacientes (99). Esta cifra se elevó a un 62% en un estudio retrospectivo de 641 paciente de Sim et al. (19) en el que se incluyeron pacientes con antecedentes oncológicos. Otro estudio prospectivo de 585 pacientes consecutivos de Bryant AS et al. (100) encontró un 24% de NP malignos cuando el valor de SUV_{max} era inferior a 2.5. No queda especificado si los pacientes con antecedentes oncológicos estaban excluidos en estas series.

En esta Tesis Doctoral, la prevalencia ha sido mayor, situándose en el 47,7%. Las diferencias en la prevalencia según las series están relacionadas con las características de la población reclutada, con la prevalencia de cáncer y de enfermedad granulomatosa en el área geográfica de la población a estudio y, por último, en si se incluyen o no los pacientes con antecedentes personales oncológicos. La mayor prevalencia encontrada en el presente estudio puede estar relaciona con el porcentaje de pacientes con antecedentes personales de cáncer (52,3%) en un periodo inferior a los 5 años de la detección del NP.

La mayor parte de estos NP malignos con baja actividad metabólica corresponde a adenocarcinomas, bien o moderadamente diferenciados con una baja tasa de proliferación celular. Así ocurre en esta serie representando el 82% de los NP malignos primarios pulmonares (100,101).

2. Modelo predictivo

El modelo muestra una buena capacidad predictiva con un AUC de 0.894(IC 95% 0,857- 0,932). Los resultados de la validación mediante *bootstrap* indican una estimación para el AUC también muy alta, de 0.886, sobre nuevos datos. La calibración del modelo generado mediante *bootstrapping* muestra una calibración prácticamente perfecta.

El desarrollo de este modelo predictivo tiene como objetivo ser una herramienta clínica válida. Como se demuestra, el modelo permite ayudar a la toma de decisiones en este grupo de pacientes con NP que muestra baja actividad metabólica en PET-TC. Por tanto, es diferente a otros modelos predictivos desarrollados hasta ahora. No está pensado para la población en general, sino a una población generalmente hospitalaria muy concreta.

El modelo tiene una buena capacidad predictiva sobre casos desconocidos (AUC validado de 0.885). Si lo comparamos con los más conocidos y validados modelos matemáticos predictivos de riesgo de malignidad (análisis multivariante y regresión logística), vemos que está bien situado (Tabla 10). El modelo de Brock (Mc Williams et al.) (53) es el más reciente y preciso publicado hasta la fecha, basado en datos clínicos y morfológicos con TC, en dos cohortes de pacientes de cribado de cáncer de pulmón. Este estudio, por tanto, incluye un número notable de sujetos y con NPS de tamaño pequeño. El modelo de Swensen et al. y el de Gould et al. aún siendo los más antiguos, son los más validados externamente, aunque están basados exclusivamente en hallazgos de la Radiografía simple de tórax. El modelo de Heder et al. es una validación externa del modelo de Gould, añadiendo los resultados de PET, lo que incrementa el AUC de 0,79 a 0,92 (10).

Tabla 10. Comparación entre diferentes modelos y el modelo propuesto

Modelo	AUC IC 95%	Límite inferior	Límite superior
Mc Williams et al.	0,94	0,91	0,96
Gould et al.	0,79	0,74	0,84
Swensen et al.	0,83	0,81	0,84
Heder et al. + PET	0,92	0,87	0,97
Modelo propuesto	0,89	0,85	0,93

Los predictores independientes de malignidad iniciales en este estudio fueron: espiculado, signo del vaso, pseudocavitación, grasa, calcio e indeterminado y los resultantes después de ajustar el modelo, han sido el antecedente personal de cáncer \leq a 5 años de la aparición del NP, el SUVmax y la pseudocavitación. Como protectores frente a malignidad se han encontrado el calcio y la grasa.

Las variables de espiculación y el signo del vaso no se asociaron de forma independiente a malignidad en el modelo final completamente ajustado. Se estudió la posible influencia del tabaquismo y de la historia

familiar de cáncer en el riesgo de malignidad, añadiéndolos al modelo de regresión logística seleccionado. En ninguno de los dos casos estos complementos han mejorado la capacidad predictiva del modelo y sus p-valores no han alcanzado la significación estadística, siendo los mismos de $p = 0.81$ para el tabaquismo y de $p = 0.35$ para los antecedentes familiares de cáncer.

El antecedente personal de cáncer en un periodo igual o menor a 5 años de la aparición del NP solitario se mostró predictor independiente, con una OR de 5,8. El 52% de los pacientes del estudio tenían antecedentes de cáncer y, de estos, el $97,9\% \leq$ a 5 años; probablemente relacionado con la ruta de obtención de pacientes ya que muchos pacientes fueron reclutados en el seguimiento oncológico. Como se ha mencionado, es el cáncer de pulmón el tumor más frecuente como antecedente oncológico. Los antecedentes de cáncer \leq a 5 años se reconocen ampliamente como un factor de riesgo independiente de malignidad. En un estudio de Mery et al. de la relación entre los antecedentes de cáncer y la probabilidad de malignidad del NP mostró que el 82% de los NP fueron malignos en pacientes con antecedentes de cáncer de pulmón y el 79% en pacientes con tumor maligno extratorácico (103). La historia familiar de cáncer de pulmón también es un claro predictor clínico aunque, sin embargo, no fue relevante en nuestro estudio.

Los predictores radiológicos más frecuentes estudiados y comunicados son el tamaño del NP, su espiculación, la localización en lóbulos superiores, la presencia de una cola pleural y un SUVmax alto. También se han estudiado otros, como el tiempo de duplicación del volumen menor a 400 días (10). Respecto al diámetro del NP, la OR es de aproximadamente 1,1 por cada milímetro de incremento. La OR para la espiculación, que es sin duda el

predictor más incluido en todos los modelos predictivos, oscila entre el 2,1 y el 5,7 (10). Ya se comentó anteriormente que en nuestro caso la espiculación no se mostró como predictor independiente de malignidad al ajustar el modelo final.

En el presente estudio, la pseudocavitación se ha manifestado como un predictor independiente con una OR de 3,9. La pseudocavitación no se había descrito como un predictor de malignidad. Solo en el estudio de Takahashi et al. se relacionó la pseudocavitación con un predictor radiológico de crecimiento en el seguimiento de NP conocido como en vidrio esmerilado (104). Este signo radiológico, sin embargo, es bien conocido y generalmente está asociado en los NP sólidos al adenocarcinoma y al llamado antiguamente bronquioloalveolar. Las imágenes radiológicas de pseudocavitación se definen como pequeñas aéreas ovaladas de baja atenuación simulando pequeñas cavidades. Fueron descritas por primera vez por Kulman et al., haciendo sinónimo pseudocavitación y lucencias como burbujas (*bubble like*), correlacionándose histológicamente con bronquiolos intratumorales y pequeñas aéreas de enfisema en el interior del NP (Figura 16). Las pequeñas aéreas se mostraban radiológicamente como lucencias en forma de puntos o anillos entre la condensación neoplásica y el crecimiento lepidico tumoral. También se invocó un mecanismo valvular con obstrucción bronquiolar, dando lugar a pequeños quistes aéreos. La reacción desmoplástica tumoral es capaz de originar una dilatación bronquiolar (104). En todos los casos descritos fueron adenocarcinomas de los antiguamente llamados bronquioloalveolares.

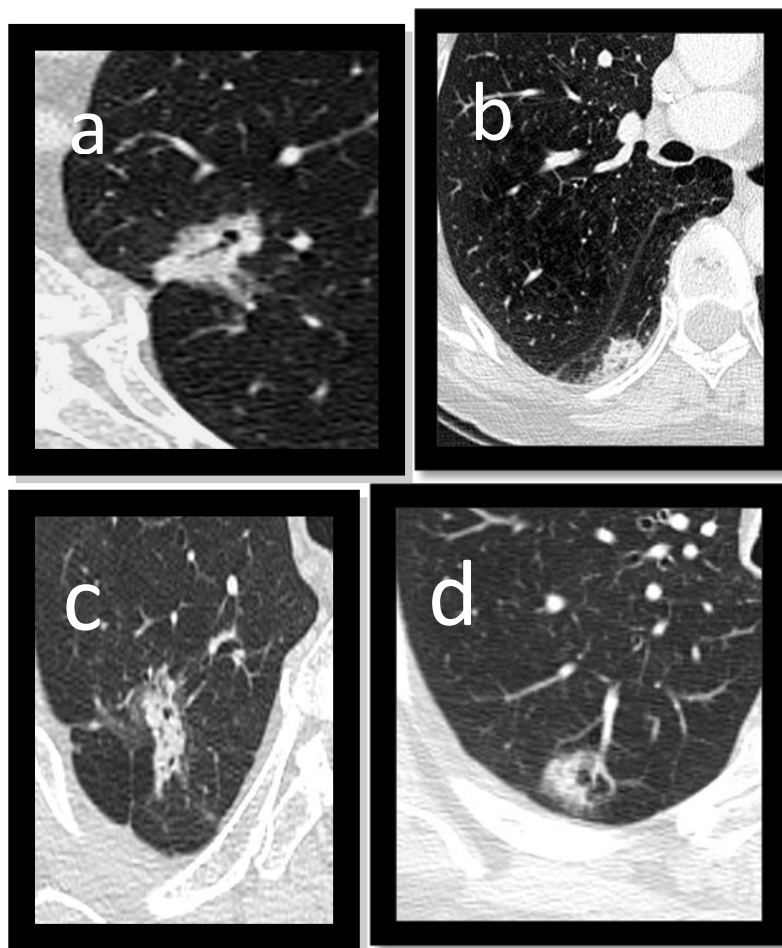


Figura 16. NP con distintas formas de pseudocavitación. En a) broncograma aéreo y pseudocavitación de bronquios dilatados; b) signo de burbujas (pseudocavitacion por pulmón respetado); c) pseudocavitación de bronquios dilatados; y d) pseudocavitación de mayor tamaño.

La pseudocavitación, como signo radiológico en el TC, es mucho más frecuente en los adenocarcinomas primarios de pulmón que en el resto de tipos histológicos. Es también más frecuente en los adenocarcinomas con crecimiento lepidico (104).

La pseudocavitación no es un signo específico de lesiones tumorales. También se ha descrito en otras patologías no tumorales, como en los infartos pulmonares. En tales casos, la pseudocavitación adquiere la forma de apariencia de burbujas que representan el pulmón respetado, simulando una falsa cavidad cuando se visualiza con la ventana de mediastino (105). Aun no siendo un signo específico, un NP de bordes espiculados y con pseudocavitación es bastante característica del adenocarcinoma (4, 106, 107,108, 109).

Respecto al SUVmax, este se manifestó como predictor de malignidad con una OR de 4,7, mostrando unas diferencias significativas entre la actividad metabólica de los NP benignos frente a los NP malignos. Como se demostró, el SUV no estuvo estrechamente ligado al tamaño del NP, tal vez por presentar todos los NP de esta Tesis Doctoral una baja actividad metabólica.

El calcio fue un predictor de benignidad a pesar de no ser el patrón de calcificación de benignidad (calcificación homogénea, en capas, central y en palomitas de maíz). Todos los casos con calcio (16 NP) fueron lesiones nodulares con pequeñas calcificaciones excéntricas en los lóbulos superiores y solo uno fue maligno. Probablemente este hecho esté en relación con la alta incidencia de lesiones cicatriciales tuberculosas en lóbulos superiores en nuestro país. La calcificación en los cánceres de pulmón obedece básicamente a dos procesos: incorporación en su crecimiento a un granuloma o por

calcificación distróficas. No obstante, los tumores malignos pulmonares que presentan calcificación suelen ser de tamaño grande, entre 3 y 6 cm de diámetro medio (111).

Respecto a la grasa, hay que resaltar que todos los NP con grasa fueron benignos y que se presentó este hallazgo en 28 NP (10,1%). La presencia de grasa es pues un signo muy fiable de benignidad (10).

La precisión y utilidad clínica de los modelos depende de la población y de la prevalencia de malignidad en esa población. Este modelo tiene como limitaciones el no estar pensado para los NP de pequeño tamaño, inferior a 8 mm, por ser el límite de resolución del PET. Otro límite es la población sujeta a estudio, ya que más de la mitad de la población a estudio tenían antecedentes oncológicos previos estando limitado su uso a este tipo de población. No obstante, ambas situaciones son frecuentes en la práctica clínica hospitalaria. Otra limitación se debe a que el estudio no es multicéntrico y a que parte del estudio fue retrospectivo. Por último, es imprescindible la necesidad de una validación externa del modelo con una población distinta, que se deja para un estudio futuro dada la dificultad de reclutar y seguir al menos durante 2 años este tipo de NP en el periodo de redacción de esta Tesis Doctoral.

3. Acuerdo intra- e inter-observador en la medida del tamaño del NP entre los dos lectores y de las características morfológicas.

Entre los objetivos secundarios del estudio se ha valorado el acuerdo intra- e inter-observador en el tamaño del NP medido manualmente. La importancia de este objetivo radica en que la medición del diámetro máximo

en 2D de los NP es la única herramienta de control y seguimiento en los NP < de 8mm y la principal en el resto de los NP cuando no tenemos programas de segmentación volumétrica. El tamaño nos permite estimar el tiempo de duplicación del volumen de forma indirecta, en un intervalo de observación, valorando si es un crecimiento sugestivo de benignidad o de malignidad. Por medio del diámetro máximo en 2D, y usando un modelo exponencial simple que asume un crecimiento homogéneo en las tres dimensiones, se puede calcular el tiempo de duplicación TDV del NP (Figura 17). Es pues importante saber el acuerdo entre distintos observadores.

Figura 17. Ecuación para el cálculo del tiempo de duplicación por medio del diámetro del NP.

Ecuación para cálculo del tiempo de duplicación	TDV = tiempo de duplicación en días
	IT = intervalo de tiempo en días
TDV = IT x Log 2/3 x log (DI/DF)	DI = diámetro inicial.
	DF =diámetro final

El acuerdo inter-observador de este estudio fue bueno no solo en la medida del tamaño de los NP sino también en la determinación de las características morfológicas y de los signos radiológicos. La concordancia intra- e inter-observador en la medida del tamaño del NP se estableció mediante el coeficiente de correlación de concordancia de Lin (113), obteniendo un grado

de concordancia muy sustancial (0,95-0,99) con un valor del coeficiente de 0,95 para el acuerdo intra-observador y de 0,98 para el inter-observador.

Se ha cuestionado la concordancia intra- e inter-observador de la medición manual del diámetro máximo en 2D de los NP menores a 8 mm sometidos a seguimiento. Aunque Wormanns et al (114) mostraron un buen acuerdo en el tamaño del NP, este estudio ha sido muy criticado ya que utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, método estadístico insuficiente para evaluar la concordancia entre medidas cuantitativas ya que la interpretación de este coeficiente de correlación como medida de concordancia es errónea al medir únicamente la intensidad de la asociación lineal entre dos variables y no proporcionar información sobre el acuerdo observado. Podemos obtener, por ejemplo, un coeficiente de correlación igual a 1 cuando una medida ofrece resultados 2 veces mayores que los de una segunda medida. Dicho de otro modo, se puede obtener una correlación perfecta incluso si los valores de un lector son consistentemente un 50% más alto que los de un segundo lector. La variabilidad total observada en una medición puede dividirse en tres componentes: a) la variabilidad debida a las diferencias entre los NP; b) la variabilidad debida a las diferencias entre los observadores (radiólogos A y B); y c) una variabilidad residual, inexplicable y aleatoria, asociada al error inherente a toda medición.

Revel et al. (115) demostraron un pobre acuerdo tanto intra- como inter-observador en las medidas del diámetro máximo en plano axial de los NP de pequeño tamaño inferior a 8 mm, utilizando el método de Rouson derivado de un límite de acuerdo del 95% descrito por Bland y Altman (116). En este trabajo, para estimar un crecimiento verdadero de un NP con una confianza del 95% entre dos lectores era necesario un incremento al menos de 1,73 mm.

Se demostró que las variaciones, aun siendo pequeñas, con un margen de error del 10% en el diámetro del NP introducen un gran error en la estimación del volumen y del tiempo de duplicación TDV en estos NP tan pequeños. En otro estudio de Staron et al. (117) con mediciones efectuadas por un solo observador, las medidas podían variar entre $\pm 5\%$ a $\pm 20\%$ en función del tamaño del objeto a medir.

Los factores que pueden estar relacionados con los buenos resultados de esta Tesis Doctoral, tanto en lo referente al acuerdo inter-observador como intra-observador, pueden deberse al tamaño de la lesión, ya que todos los NP de nuestro estudio fueron ≥ 8 mm (límite de resolución del PET). Es más fácil y repetible medir una lesión grande que pequeña. De hecho en los estudios al respecto se obligó a utilizar el zoom para una medición más precisa de estos NP tan pequeños. Otro factor que puede estar en relación con los buenos resultados está relacionado con la formación de los radiólogos observadores, ya que trabajan juntos con criterios radiológicos bastante homogéneos y, además, hubo un entrenamiento previo para definir las formas de medición, la clasificación morfológica, las características y los signos radiológicos de los NP a estudio.

En el estudio de Revel et al. (115), la morfología del NP no influyó en los resultados. Para ello, extrajeron de la muestra a los nódulos de bordes espiculados, sin mejorar significativamente los resultados de concordancia. Nosotros no hicimos esta valoración y en la medición de estos NP se llegó al acuerdo de incluir las espículas dentro de la medición.

Respecto a las características morfológicas, el acuerdo menor fue con la pseudocavitación 0,74 (0,68 – 0,80) y el signo del vaso 0,70 (0,63 – 0,76).

Estos resultados quizás están relacionados con la necesidad de un examen en los tres planos del espacio para determinar que el vaso termina en la lesión y que hay distintas formas morfológicas de pseudocavitación. Sin embargo, las puntuaciones más altas se obtuvieron para el calcio 0,95 (0,92 – 0,97) y la grasa 0,96 (0,93 – 0,98) como predictores de benignidad. La presencia de grasa se confirmó midiendo con una región de interés ROI la zona más hipodensa dentro del NP, sospechosa de ser grasa. Si se obtenían valores inferiores -40 UH se consideraron como concluyentes de la existencia de grasa. Este método resulta fiable y claramente objetivo, facilitando la mejor concordancia interobservador. La presencia de calcio o grasa está, por tanto, menos sujeta a la interpretación subjetiva

CONCLUSIONES

1. Se ha conseguido desarrollar un modelo predictivo de malignidad para los NP con baja actividad metabólica en PET/TC, con una buena capacidad predictiva ($AUC = 0,894$ IC 95% $0,857 - 0,932$) y con un AUC validado de 0.886 (IC 95% de $0,857- 0,932$), sobre nuevos datos.
2. Los predictores independientes de malignidad resultantes de este estudio han sido los antecedentes personales de cáncer en un periodo no mayor de 5 años desde la aparición del NP solitario, el SUVmax y la pseudocavitación. Como protectores para benignidad se han identificado al calcio y la grasa.
3. La prevalencia de malignidad en este grupo de NP con débil atrapamiento metabólico no es desdeñable, con un 47.7% ($46.3-58.3$) si se incluyen los pacientes con antecedentes oncológicos en un periodo inferior a los 5 años. El tipo histológico más frecuente ha sido el adenocarcinoma.
4. No se ha encontrado evidencia de que el tabaco o la historia familiar de cáncer influyan en el riesgo de malignidad.
5. Solo hay una discreta correlación entre el SUVmax y el tamaño del NP, por lo que un metabolismo débil no está ligado al tamaño del NP
6. La concordancia inter- e intra-observador de los parámetros estudiados es muy buena.

7. Este modelo predictivo se muestra como una herramienta útil que puede contribuir a mejorar el manejo y la toma de decisiones en esta subpoblación de pacientes con un NP de bajo metabolismo en los estudios de PET/TC.

BIBLIOGRAFIA

(1) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008 Mar; 246(3):697-722.

(2) Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? : ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 Sep; 132(3 Supple) : 94S-107S.

(3) Bartholmai BJ, Koo CW, Johnson GB, White DB, Raghunath SM, Rajagopalan S, et al. Pulmonary nodule characterization, including computer analysis and quantitative features. *J Thorac Imaging* 2015 Mar; 30(2):139-156.

(4) Erasmus JJ, McAdams HP, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics* 2000 Jan-Feb; 20(1):59-66.

(5) Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest* 2013 Mar; 143(3):825-839.

(6) Kishi K, Homma S, Kurosaki A, Motoi N, Yoshimura K. High-resolution computed tomography findings of lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2006 Jan-Feb; 30(1):95-99.

(7) Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000 Jan-Feb; 20(1):43-58.

(8) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15; 127(12):2893-2917.

(9) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 Mar 1; 136(5):E359-86.

(10) Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management

of pulmonary nodules. *Thorax* 2015 Aug; 70 Supple 2:ii1-ii54.

(11) Shi CZ, Zhao Q, Luo LP, He JX. Size of solitary pulmonary nodule was the risk factor of malignancy. *J Thorac Dis* 2014 Jun; 6(6):668-676.

(12) Ashraf H, de Hoop B, Shaker SB, Dirksen A, Bach KS, Hansen H, et al. Lung nodule volumetry: segmentation algorithms within the same software package cannot be used interchangeably. *Eur Radiol* 2010 Aug; 20(8):1878-1885.

(13) De Cicco C, Bellomi M, Bartolomei M, Carbone G, Pelosi G, Veronesi G, et al. Imaging of lung hamartomas by multidetector computed tomography and positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2008 Dec; 86(6):1769-1772.

(14) Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994 Nov-Dec; 18(6):867-871.

(15) Awai K, Murao K, Ozawa A, Nakayama Y, Nakaura T, Liu D, et al. Pulmonary nodules: estimation of malignancy at thin-section helical CT--effect of computer-aided diagnosis on performance of radiologists. *Radiology* 2006 Apr; 239(1):276-284.

(16) Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May; 143(5 Supple):e93S-120S.

(17) Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd Ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013 May; 143(5 Supple):e93S-120S.

(18) Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, McWilliams AM, Macdonald SL, Lam S, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. *Radiology* 2010 Mar; 254(3):949-956.

(19) Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, Han S, Poon FW. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung* 2013 Dec; 191(6):625-632.

(20) Vansteenkiste JF, Stroobants SG. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur*

Respir J 2001 Apr; 17(4):802-820.

(21) Fischer JP, Wes AM, Nelson JA, Basta M, Rohrbach JI, Wu LC, et al. Propensity-Matched, Longitudinal Outcomes Analysis of Complications and Cost: Comparing Abdominal Free Flaps and Implant-Based Breast Reconstruction. J Am Coll Surg 2014 8; 219(2):303-312.

(22) Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. J Nucl Med 2007 Feb; 48(2):214-220.

(23) Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC. Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. Radiology 2008 Mar; 246(3):772-782.

(24) Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, Larson SM, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. J Nucl Med 2002 Jul; 43(7):876-881.

(25) Pepin A, Daouk J, Bailly P, Hapdey S, Meyer ME. Management of respiratory motion in PET/computed tomography: the state of the art. Nucl Med Commun 2014 Feb; 35(2):113-122.

(26) Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 Jan; 37(1):181-200.

(27) Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42:328-354.

(28) Sim YT, Poon FW. Imaging of solitary pulmonary nodule: a clinical review. Quant Imaging Med Surg 2013 Dec; 3(6):316-326.

(29) Patel VK, Naik SK, Naidich DP, Travis WD, Weingarten JA, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. Chest 2013 Mar; 143(3):840-846.

(30) Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. Ann Thorac Surg 2006 Sep; 82(3):1016-1020.

(31) Maffione AM, Grassetto G, Rampin L, Chondrogiannis S, Marzola

MC, Ambrosini V, et al. Molecular imaging of pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2014 Mar; 202(3):W217-23.

(32) Chang CY, Tzao C, Lee SC, Cheng CY, Liu CH, Huang WS, et al. Incremental value of integrated FDG-PET/CT in evaluating indeterminate solitary pulmonary nodule for malignancy. *Mol Imaging Biol* 2010 Apr; 12(2):204-209.

(33) Aquino SL, Kuester LB, Muse VV, Halpern EF, Fischman AJ. Accuracy of transmission CT and FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 Jun; 33(6):692-696.

(34) Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, Muller NL, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology* 2000 Jan; 214(1):73-80.

(35) Qureshi NR, Rintoul RC, Miles KA, George S, Harris S, Madden J, et al. Accuracy and cost-effectiveness of dynamic contrast-enhanced CT in the characterisation of solitary pulmonary nodules-the SPUtNIK study. *BMJ Open Respir Res* 2016 Oct 14; 3(1):e000156.

(36) Li B, Li Q, Chen C, Guan Y, Liu S. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of diffusion-weighted MRI in the detection of malignant pulmonary nodules and masses. *Acad Radiol* 2014 Jan; 21(1):21-29.

(37) van 't Westeinde SC, Horeweg N, Vernhout RM, Groen HJ, Lammers JW, Weenink C, et al. The role of conventional bronchoscopy in the workup of suspicious CT scan screen-detected pulmonary nodules. *Chest* 2012 Aug; 142(2):377-384.

(38) Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003 Jun 19; 348(25):2535-2542.

(39) Schwarz C, Schonfeld N, Bittner RC, Mairinger T, Russmann H, Bauer TT, et al. Value of flexible bronchoscopy in the pre-operative work-up of solitary pulmonary nodules. *Eur Respir J* 2013 Jan; 41(1):177-182.

(40) Zhang Y, Zhang Y, Chen S, Li Y, Yu Y, Sun Y, et al. Is bronchoscopy necessary in the preoperative workup of a solitary pulmonary nodule? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 Jul; 150(1):36-40.

(41) Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Higashino T, Watanabe H, Ohbayashi C, et al. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of small (< or = 20 mm) solitary pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2003 Jun;

180(6):1665-1669.

(42) Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med* 2011 Aug 2; 155(3):137-144.

(43) Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Pommeri F, Rubello D. Indeterminate lung nodules in cancer patients: pretest probability of malignancy and the role of 18F-FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 2014 Mar; 202(3):507-514.

(44) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001 Feb 21; 285(7):914-924.

(45) Alberts WM, American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007 Sep; 132(3 Supple):1S-19S.

(46) Slatore CG, Horeweg N, Jett JR, Midthun DE, Powell CA, Wiener RS, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: A Research Framework for Pulmonary Nodule Evaluation and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 Aug 15; 192(4):500-514.

(47) Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest* 2015 Dec; 148(6):1405-1414.

(48) Gomez-Saez N, Gonzalez-Alvarez I, Vilar J, Hernandez-Aguado I, Domingo ML, Lorente MF, et al. Prevalence and variables associated with solitary pulmonary nodules in a routine clinic-based population: a cross-sectional study. *Eur Radiol* 2014 Sep; 24(9):2174-2182.

(49) Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology* 1993 Feb; 186(2):405-413.

(50) Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997 Apr 28; 157(8):849-855.

(51) Gould MK, Ananth L, Barnett PG, Veterans Affairs SNAP Cooperative Study Group. A clinical model to estimate the pretest probability

of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest* 2007 Feb; 131(2):383-388.

(52) Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 2005 Oct; 128(4):2490-2496.

(53) McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013 Sep 5; 369(10):910-919.

(54) Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, Plant PK, Vaidyanathan S, Karthik S, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. *Lung Cancer* 2015 Jul; 89(1):27-30.

(55) Deppen SA, Davis WT, Green EA, Rickman O, Aldrich MC, Fletcher S, et al. Cost-effectiveness of initial diagnostic strategies for pulmonary nodules presenting to thoracic surgeons. *Ann Thorac Surg* 2014 Oct; 98(4):1214-1222.

(56) MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005 Nov; 237(2):395-400.

(57) Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR Am J Roentgenol* 1997 Feb; 168(2):325-328.

(58) Lloyd HH. Estimation of tumor cell kill from Gompertz growth curves. *Cancer Chemother Rep* 1975 Mar-Apr; 59(2 Pt 1):267-277.

(59) van Klaveren RJ, van't Westeinde SC, de Hoop BJ, Hoogsteden HC. Stem cells and the natural history of lung cancer: implications for lung cancer screening. *Clin Cancer Res* 2009 Apr 1; 15(7):2215-2218.

(60) Patz EF, Jr, Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000 Nov 30; 343(22):1627-1633.

(61) Jennings SG, Winer-Muram HT, Tann M, Ying J, Dowdeswell I. Distribution of stage I lung cancer growth rates determined with serial volumetric CT measurements. *Radiology* 2006 Nov; 241(2):554-563.

(62) Bach PB. Is our natural-history model of lung cancer wrong?

Lancet Oncol 2008 Jul; 9(7):693-697.

(63) Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1993 Apr; 68(4):378-385.

(64) Hasegawa M, Sone S, Takashima S, Li F, Yang ZG, Maruyama Y, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. Br J Radiol 2000 Dec; 73(876):1252-1259.

(65) Patz EF, Jr, Pinsky P, Gatsonis C, Sicks JD, Kramer BS, Tammemagi MC, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. JAMA Intern Med 2014 Feb 1; 174(2):269-274.

(66) Gelbman BD, Libby DM. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening. JAMA Intern Med 2014 Jul; 174(7):1197-1198.

(67) Couraud S, Greillier L, Milleron B, IFCT Lung Cancer Screening Group. Estimating overdiagnosis in lung cancer screening. JAMA Intern Med 2014 Jul; 174(7):1197.

(68) Bach PB. Overdiagnosis in lung cancer: different perspectives, definitions, implications. Thorax 2008 Apr; 63(4):298-300.

(69) Singh S, Pinsky P, Fineberg NS, Gierada DS, Garg K, Sun Y, et al. Evaluation of reader variability in the interpretation of follow-up CT scans at lung cancer screening. Radiology 2011 Apr; 259(1):263-270.

(70) Park CM, Goo JM, Lee HJ, Kim KG, Kang MJ, Shin YH. Persistent pure ground-glass nodules in the lung: interscan variability of semiautomated volume and attenuation measurements. AJR Am J Roentgenol 2010 Dec; 195(6):W408-14.

(71) Ost DE, Gould MK. Decision making in patients with pulmonary nodules. Am J Respir Crit Care Med 2012 Feb 15; 185(4):363-372.

(72) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011 Aug 4; 365(5):395-409.

(73) Tanner NT, Aggarwal J, Gould MK, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. Chest 2015 Dec; 148(6):1405-1414.

(74) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules

and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001 Feb 21; 285(7):914-924.

(75) Grogan EL, Deppen SA, Ballman KV, Andrade GM, Verdial FC, Aldrich MC, et al. Accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography within the clinical practice of the American College of Surgeons Oncology Group Z4031 trial to diagnose clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2014 Apr; 97(4):1142-1148.

(76) Li S, Zhao B, Wang X, Yu J, Yan S, Lv C, et al. Overestimated value of (18) F-FDG PET/CT to diagnose pulmonary nodules: Analysis of 298 patients. Clin Radiol 2014 Aug; 69(8):e352-7.

(77) van Riel SJ, Sanchez CI, Bankier AA, Naidich DP, Verschakelen J, Scholten ET, et al. Observer Variability for Classification of Pulmonary Nodules on Low-Dose CT Images and Its Effect on Nodule Management. Radiology 2015 Dec; 277(3): 863-71.

(78) Gietema HA, Schaefer-Prokop CM, Mali WP, Groenewegen G, Prokop M. Pulmonary nodules: Interscan variability of semiautomated volume measurements with multisection CT-- influence of inspiration level, nodule size, and segmentation performance. Radiology 2007 Dec; 245(3):888-894.

(79) Gietema HA, Wang Y, Xu D, van Klaveren RJ, de Koning H, Scholten E, et al. Pulmonary nodules detected at lung cancer screening: interobserver variability of semiautomated volume measurements. Radiology 2006 Oct; 241(1):251-257.

(80) Bogot NR, Kazerooni EA, Kelly AM, Quint LE, Desjardins B, Nan B. Interobserver and intraobserver variability in the assessment of pulmonary nodule size on CT using film and computer display methods. Acad Radiol 2005 Aug; 12(8):948-956.

(81) Goo JM, Tongdee T, Tongdee R, Yeo K, Hildebolt CF, Bae KT. Volumetric measurement of synthetic lung nodules with multi-detector row CT: effect of various image reconstruction parameters and segmentation thresholds on measurement accuracy. Radiology 2005 Jun; 235(3):850-856.

(82) Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011 Oct 3; 11 Spec No A: S79-84.

(83) Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, Jett JR, Midthun DE, Tazelaar HD, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. Radiology 2007 Feb;

242(2):555-562.

(84) Sebro R, Aparici CM, Hernandez-Pampaloni M. FDG PET/CT evaluation of pathologically proven pulmonary lesions in an area of high endemic granulomatous disease. *Ann Nucl Med* 2013 May; 27(4):400-405.

(85) Macdonald K, Searle J, Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *Clin Radiol* 2011 Mar; 66(3):244-250.

(86) Lee HY, Jeong JY, Lee KS, Kim HJ, Han J, Kim BT, et al. Solitary pulmonary nodular lung adenocarcinoma: correlation of histopathologic scoring and patient survival with imaging biomarkers. *Radiology* 2012 Sep; 264(3):884-893.

(87) Kadara H, Kabbout M, Wistuba II. Pulmonary adenocarcinoma: a renewed entity in 2011. *Respirology* 2012 Jan; 17(1):50-65.

(88) Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF, Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2004 May; 182(5):1129-1132.

(89) Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995 Dec; 48(12):1503-1510.

(90) Nunez E, Steyerberg EW, Nunez J. Regression modeling strategies. *Rev Esp Cardiol* 2011 Jun; 64(6):501-507.

(91) O JH, Yoo I, Kim SH, Sohn HS, Chung SK. Clinical significance of small pulmonary nodules with little or no 18F-FDG uptake on PET/CT images of patients with nonthoracic malignancies. *J Nucl Med* 2007 Jan; 48(1):15-21.

(92) Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *J R Stat Soc B (Methodological)* 1996; Vol. 58, No. 1. pp. 267-288.

(93) Burnham KP AD. Multimodel inference: understanding AIC and BIC in model selection. *Sociological Methods and Research*. 2004; 33: 261–304.

(94) Frank E. Harrell J. *Regression Modeling Strategies*. Nashville, Tennessee, USA: Springer Series in Statistics; 2015.

(95) Truong MT, Ko JP, Rossi SE, Rossi I, Viswanathan C, Bruzzi JF, et al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiographics* 2014 Oct; 34(6):1658-1679.

(96) Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. *Radiology* 1993 Feb; 186(2):415-422.

(97) Sanchez de Cos Escuin J, Rodriguez Lopez DP, Utrabo Delgado I, Gallego Dominguez R, Sojo Gonzalez MA, Hernandez Valle M. Disease Recurrence and Second Tumors in Long-term Survivors of Lung Cancer. *Arch Bronconeumol* 2016 Apr; 52(4):183-188.

(98) O JH, Yoo I, Kim SH, Sohn HS, Chung SK. Clinical significance of small pulmonary nodules with little or no 18F-FDG uptake on PET/CT images of patients with nonthoracic malignancies. *J Nucl Med* 2007 Jan; 48(1):15-21.

(99) Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med* 2006 Mar; 47(3):426-431.

(100) Bryant AS, Cerfolio RJ. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg* 2006 Sep; 82(3):1016-1020.

(101) de Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, Krabbe PF, Frielink C, Verhagen AF, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007 Jan; 55(1):79-87.

(102) Vesselle H, Salskov A, Turcotte E, Wiens L, Schmidt R, Jordan CD, et al. Relationship between non-small cell lung cancer FDG uptake at PET, tumor histology, and Ki-67 proliferation index. *J Thorac Oncol* 2008 Sep; 3(9):971-978.

(103) Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Mentzer SJ, Lukanich JM, Sugarbaker DJ, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest* 2004 Jun; 125(6):2175-2181.

(104) Takahashi S, Tanaka N, Okimoto T, Tanaka T, Ueda K, Matsumoto T, et al. Long term follow-up for small pure ground-glass nodules: implications of determining an optimum follow-up period and high-resolution CT findings to predict the growth of nodules. *Jpn J Radiol* 2012 Apr; 30(3):206-217.

(105) Kuhlman JE, Fishman EK, Kuhajda FP, Mezziane MM, Khouri NF, Zerhouni EA, et al. Solitary bronchioloalveolar carcinoma: CT criteria. *Radiology* 1988 May; 167(2):379-382.

(106) Tailor TD, Schmidt RA, Eaton KD, Wood DE, Pipavath SN. The Pseudocavitation Sign of Lung Adenocarcinoma: A Distinguishing Feature and Imaging Biomarker of Lepidic Growth. *J Thorac Imaging* 2015 Sep; 30(5):308-313.

(107) Revel MP, Triki R, Chatellier G, Couchon S, Haddad N, Hernigou A, et al. Is It possible to recognize pulmonary infarction on multisection CT images? *Radiology* 2007 Sep; 244(3):875-882.

(108) Gaeta M, Caruso R, Blandino A, Bartiromo G, Scribano E, Pandolfo I. Radiolucencies and cavitation in bronchioloalveolar carcinoma: CT-pathologic correlation. *Eur Radiol* 1999; 9(1):55-59.

(109) Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, Polverosi R, Merlino B, Bellelli M, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung. *Eur Radiol* 1998; 8(6):996-1001.

(110) Lee KS, Kim Y, Han J, Ko EJ, Park CK, Primack SL. Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings. *Radiographics* 1997 Nov-Dec; 17(6):1345-1357.

(111) Grewal RG, Austin JH. CT demonstration of calcification in carcinoma of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1994 Nov-Dec; 18(6):867-871.

(112) Khan AN, Al-Jahdali HH, Irion KL, Arabi M, Koteyar SS. Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique. *Avicenna J Med* 2011 Oct-Dec; 1(2):39-51.

(113) Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989 Mar; 45(1):255-268.

(114) Wormanns D, Diederich S, Lentschig MG, Winter F, Heindel W. Spiral CT of pulmonary nodules: interobserver variation in assessment of lesion size. *Eur Radiol* 2000; 10(5):710-713.

(115) Revel MP, Bissery A, Bienvenu M, Aycard L, Lefort C, Fria G. Are two-dimensional CT measurements of small noncalcified pulmonary nodules reliable? *Radiology* 2004 May; 231(2):453-458.

(116) Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999 Jun; 8(2):135-160.

(117) Staron RB, Ford E. Computed tomographic volumetric calculation reproducibility. *Invest Radiol* 1986 Mar; 21(3):272-274.

ANEXO 1.

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS:

“Análisis morfológico por TAC de los nódulos pulmonares con un SUVmax ≤ 2 gr/ml”

DATOS PERSONALES				
Nº ID:	Nº Historia Clínica:	Fecha Nacimiento (dd.mm.aaaa):		
Tabaquismo:	No Fumador <input type="checkbox"/> Fumador <input type="checkbox"/>	SEXO	varón <input type="checkbox"/>	mujer <input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES DE CÁNCER				
PERSONALES: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Tiempo desde diagnóstico: ≤ 5 años <input type="checkbox"/> <div style="margin-left: 100px;">>5 años <input type="checkbox"/></div> Tipo de cáncer: HEMATOLÓGICO <input type="checkbox"/> SÓLIDO <input type="checkbox"/>				
Tipo tumor sólido: Pulmón <input type="checkbox"/> Mama <input type="checkbox"/> Cólón/recto <input type="checkbox"/> Vejiga <input type="checkbox"/> Próstata <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Ginecológico <input type="checkbox"/> Otros:				
FAMILIARES: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Tipo de cáncer: HEMATOLÓGICO <input type="checkbox"/> <div style="margin-left: 100px;">SÓLIDO <input type="checkbox"/></div> Tipo tumor sólido: Pulmón <input type="checkbox"/> Mama <input type="checkbox"/> Cólón/recto <input type="checkbox"/> Vejiga <input type="checkbox"/> Próstata <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Ginecológico <input type="checkbox"/> Otros:				
EPIDEMIOLOGÍA DEL NÓDULO PULMONAR				
Fecha TAC basal (dd.mm.aaaa):		Fecha PET-TAC (dd.mm.aaaa):		
Localización del nódulo:		SUVmax nódulo (g/ml):		
LSD	LM <input type="checkbox"/> LID <input type="checkbox"/>	LSI <input type="checkbox"/>	LII <input type="checkbox"/>	
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DEL NÓDULO PULMONAR: OBSERVACIÓN				
1-1				
Tamaño Nódulo (mm):				

Tipo Nódulo:	Sólido <input type="checkbox"/>		
Morfología Nódulo sólido:	Polilobulado <input type="checkbox"/>	Espiculado <input type="checkbox"/>	Indeterminado <input type="checkbox"/>
Características Nódulo pulmonar:	Calcio <input type="checkbox"/>	Colas <input type="checkbox"/>	Broncograma <input type="checkbox"/>
	Pseudocavitación <input type="checkbox"/>	Signo del vaso <input type="checkbox"/>	Signo del bronquio <input type="checkbox"/>
DIAGNÓSTICO FINAL DEL NÓDULO			
Fecha último TAC (dd.mm.aaaa):	Tamaño final nódulo (mm):	Observación 1-1:	Observación 1-2:
Diagnóstico final:	Benigno <input type="checkbox"/> Maligno <input type="checkbox"/>	Desparece <input type="checkbox"/>	
Tipo Diagnóstico:	Anatomopatológico <input type="checkbox"/>	Criterios Clínico-radiológicos <input type="checkbox"/>	
Fecha diagnóstico (dd.mm.aaaa):			
TIPO MUESTRA ANATOMOPATOLOGICA			
Fecha AP (dd.mm.aaaa):		Tipo Muestra: CITOLOGÍA <input type="checkbox"/> BIOPSIA <input type="checkbox"/> CIRUGÍA <input type="checkbox"/>	
Tipo Citología	BAS/LBA <input type="checkbox"/>	Tipo Biopsia	Bronquial <input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> PAAF Transbronquial		<input type="checkbox"/> Transtorácica
	<input type="checkbox"/> PAAF Transtorácica		Otras:
	<input type="checkbox"/> EBUS <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> EU		
Biopsia Quirúrgica	Mediastinoscopia <input type="checkbox"/> o toracoscopia <input type="checkbox"/>	Lobectomía <input type="checkbox"/>	
	Segmentomía <input type="checkbox"/> o cuña pulmonar <input type="checkbox"/>	Neumonectomía <input type="checkbox"/>	
LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO			
Origen nódulo pulmonar:	Primario <input type="checkbox"/> Pulmonar <input type="checkbox"/>	Metastásico <input type="checkbox"/>	
Localización Tumor Primario de los nódulos metastásicos:			
Mama <input type="checkbox"/>	Colon <input type="checkbox"/>	Recto <input type="checkbox"/>	Próstata <input type="checkbox"/>
Gástrico <input type="checkbox"/>	Páncreas <input type="checkbox"/>	Melanoma cutáneo <input type="checkbox"/>	Ovario <input type="checkbox"/>
ORL <input type="checkbox"/>	Germinales	Vejiga <input type="checkbox"/>	Riñón <input type="checkbox"/>

	(testículo) <input type="checkbox"/>		
Cérvix y Endometrio <input type="checkbox"/>	Linfoma Hodgkin	Linfoma No Hodgkin	Otros:
DATOS DE SEGUIMIENTO			
Fecha último contacto (dd.mm.aaaa):			
Estado último contacto: Vivo <input type="checkbox"/> Exitus: <input type="checkbox"/>		Fecha de exitus (dd.mm.aaaa):	
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS DEL NÓDULO PULMONAR:			
Fecha TAC basal (dd.mm.aaaa):			
Localización del nódulo:	LSD <input type="checkbox"/>	LM <input type="checkbox"/>	LID <input type="checkbox"/> LSI <input type="checkbox"/> LII <input type="checkbox"/>
Tamaño Nódulo (mm):			
Tipo Nódulo:	Sólido <input type="checkbox"/>	Semisólido <input type="checkbox"/>	Ground Glas Opacity <input type="checkbox"/>
Morfología Nódulo sólido:	Polilobulado <input type="checkbox"/>	Espiculado <input type="checkbox"/>	Indeterminad o <input type="checkbox"/>
Características Nódulo pulmonar:	Calcio <input type="checkbox"/>	Colas <input type="checkbox"/>	Broncograma <input type="checkbox"/>
	Pseudocavitación <input type="checkbox"/>	Signo del vaso <input type="checkbox"/>	Signo del bronquio <input type="checkbox"/>

ANEXO 2

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente:

Se le ha pedido que participe en un estudio observacional con título "Análisis morfológico mediante tomografía computarizada multidetector de los nódulos pulmonares con SUV máximo igual o menor a 2,5 en PET/TAC para la creación de un modelo probabilístico de malignidad". El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Dr. Peset de Valencia, de acuerdo con la legislación vigente. El investigador responsable de la coordinación del proyecto es la Dra. M^a Luisa Domingo Montañana (Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia).

Si acepta tomar parte en este estudio, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento adjunto. Por favor, lea muy detenidamente la información que se le ofrece a continuación. El investigador o alguno de los miembros del personal responsable del estudio responderán a todas sus preguntas y le explicarán más detenidamente en que consiste el estudio. Además puede consultar con las personas que considere oportuno. Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede decidir no participar o cambiar su decisión de retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno. No firme el formulario de consentimiento hasta que este es seguro de haber comprendido completamente naturaleza del estudio y los procedimientos que este implica y tenga el convencimiento de que desea participar, por último, se le hará entrega de una copia de esta hoja de información para el paciente y del

consentimiento informado por escrito.

El investigador responsable del estudio en su centro es: Dra M^a Luisa Domingo
Montañana

Teléfono: 961622521 /961622560

Resumen del estudio:

Los nódulos pulmonares son lesiones de pequeño tamaño que se detectan casualmente cuando se hace una radiografía de tórax o un TAC torácico generalmente por otros motivos ya que no causan ningún síntoma.

Estos nódulos pueden ser benignos o malignos siendo lo más frecuente en estos casos una fase precoz del cáncer de pulmón, que si se extirpa con cirugía se puede curar totalmente. El problema es saber si son malignos o benignos sin pruebas invasivas como son la biopsia o cirugía. Por eso se les hace un TC y posteriormente un PET/TC, así como controles con TAC, siguiendo las guías de consenso internacional a este respecto. Cuando se sospecha que es maligno se puede confirmar finalmente con una biopsia o remitir directamente a su extirpación con cirugía.

Objetivo: el proyecto tiene como objetivo estudiar los nódulos que aun siendo negativos en PET/TC finalmente fueron cáncer para identificar las características que tienen en el TAC, ya que si estas características son especiales, los podríamos identificar con la finalidad y no infravalorarlos para que se demore el tratamiento adecuado. Para cumplir dicho objetivo necesitamos su colaboración permitiendo la utilización de los datos de los estudios que se le han practicado o practicarán.

No le haremos ninguna prueba adicional que no este indicada y haya sido solicitada por su médico. Los estudios de imagen serán los que las guías internacionales proponen por consenso tanto en el seguimiento así como y actitud frente a los nódulos pulmonares

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA PARTICIPACIÓN DEL ESTUDIO

Es probable que Ud. no tenga un beneficio directo relacionado con el estudio pero tampoco tendrá ningún riesgo derivado de la participación en el mismo.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos de carácter personal de todo los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15 / 1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo al lo que establece en la legislación mencionada, Ud. puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos, para lo cual deberá dirigirse su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en urgencia médica o requerimiento legal.

Solo se trasmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le puedan identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en España.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

No recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio ni supondrá gasto alguno para usted.

PARTICIPACIÓN /ABANDONO VOLUNTARIO

Destacar que su participación es completamente voluntaria, si no desea participar del presente proyecto de investigación, su negativa no traerá ninguna consecuencia para usted. De la misma manera si lo estima conveniente usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento de éste. Su decisión de participar o no participar en el estudio no le afectará en modo alguno actualmente o en el futuro. Contará con el tiempo y ocasiones suficientes para realizar las preguntas que desee acerca de los detalles del estudio, una vez iniciado el estudio si decide retirarse solo será suficiente comunicarlo al investigador principal. Adicionalmente, el investigador responsable (M^a Luisa Domingo Montañana), email: (domingo.luimon@gmail.com), teléfono: 961622521 961622560), han manifestado su voluntad en orden a aclarar cualquier duda que me surja sobre mi participación en la actividad realizada. Para ello, se me informa que el domicilio para estos efectos es Servicio de Radiología Hospital Dr Peset de Valencia en el horario entre las 8 a 15 en el período comprendido en la investigación y hasta 6 meses después de concluida ésta.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Al respecto, expongo que:

Yo (nombre y apellidos)

.....

NIF.....

He leído la información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He sido informado/a sobre el estudio a desarrollar con la descripción necesaria para conocerlas en un nivel suficiente y he recibido una explicación satisfactoria sobre el propósito de la actividad.

He hablado con (nombre del investigador)

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, sin que repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio “

**ANÁLISIS MORFOLÓGICO MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA
MULTIDETECTOR DE LOS NÓDULOS PULMONARES CON SUV-MAX IGUAL
O MENOR DE 2,5 EN PET/TC PARA LA CREACIÓN DE UN MODELO
PREDICTIVO DE RIESGO DE MALIGNIDAD”** y doy mi consentimiento para el

acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

Fecha Nombre y apellidos en mayúsculas
Firma del paciente

.....

Fecha Nombre y apellidos en mayúsculas
Firma del investigador

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Por motivos propios, revoco el consentimiento para la utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

Fecha	Nombre y apellidos en mayúsculas
Firma del paciente	

.....

Fecha	Nombre y apellidos en mayúsculas
Firma del investigador	